

Aus der Abteilung für Nephrologie
der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Mitzner

**Effekt von diffusiven und konvektiven Transportmechanismen
auf die Elimination von wasserlöslichen und proteingebundenen
Toxinen bei Hämodiafiltration mit verschiedenen Porengrößen in
der Leberersatztherapie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Birte Rodekamp

Rostock, Mai 2011

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Stange, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum Rostock

2. Gutachter: PD Dr. med. Michael Steiner, Abteilung für Labordiagnostik, Klinikum Südstadt Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt, Klinik und Poliklinik für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Datum der Abgabe: 18.05.2011

Datum der Verteidigung: 06.03.2012

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	II
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	V
1 Einleitung	1
1.1 Multiorganversagen bei Leberversagen	1
1.1.1 Hepatische Enzephalopathie	2
1.1.2 Nierenfunktion und Hepatorenales Syndrom	3
1.1.3 Kardiovaskuläre Komplikationen.....	4
1.1.4 Hämostase	4
1.1.5 Hämatopoese	7
1.2 Notwendigkeit der selektiven Entgiftung.....	8
1.2.1 Wasserlösliche Toxine	9
1.2.2 Proteingebundene Toxine	10
1.2.3 Verlust von Hormon-Transportproteinen	11
1.2.4 Verlust von Akute-Phase-Proteinen.....	11
1.2.5 Verlust von Substanzen des Gerinnungssystems	12
1.2.6 Verlust von Substanzen der Leberregeneration	13
1.3 Mechanismen extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren	14
1.3.1 Hämodialyse	14
1.3.2 Plasmaexchange	15
1.3.3 Molecular Adsorbent Recirculating System	15
1.3.4 Selective Plasma Exchange Therapy	17
1.3.5 Prometheus	18
1.4 Ziel der Arbeit.....	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Vorbereitung der Versuche	22
2.1.1 Herstellung des Patientenmodells	22
2.1.2 Herstellung der Infusomatenlösung	23
2.1.3 Herstellung der Substitut- und der Dialysatlösung	24
2.1.4 Herstellung der Heparinlösung.....	24
2.2 Versuchsaufbau	24
2.2.1 Kreislaufsystem und Geräte	24
2.2.2 Dialysatoren	26
2.3 Versuchsdurchführung	27
2.3.1 Vorbereitungen	27
2.3.2 Versuchsablauf.....	27
2.3.3 Probenentnahmen und Probenbehandlung	28
2.3.4 Biochemische Analysen.....	29
2.4 Datenverarbeitung und Statistik	30
3 Ergebnisse	33
3.1 Darstellung der Regressionen	33
3.1.1 Wasserlösliche Substanzen	33
3.1.2 Proteingebundene Substanzen.....	34
3.2 Gallensäure.....	35
3.2.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell	35
3.2.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	36
3.2.3 Kumulative Clearance	37

3.3	Bromosulphophthalein.....	39
3.3.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	39
3.3.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	40
3.3.3	Kumulative Clearance.....	41
3.4	Konjugiertes Bilirubin.....	43
3.4.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	43
3.4.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	44
3.4.3	Kumulative Clearance.....	46
3.5	Gesamtbilirubin.....	48
3.5.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	48
3.5.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	49
3.5.3	Kumulative Clearance.....	50
3.6	Unkonjugiertes Bilirubin.....	52
3.6.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	52
3.6.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	53
3.6.3	Kumulative Clearance.....	54
3.7	Harnstoff.....	56
3.7.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	56
3.7.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	57
3.7.3	Kumulative Clearance.....	58
3.8	Kreatinin.....	60
3.8.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	60
3.8.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	61
3.8.3	Kumulative Clearance.....	62
3.9	Ammoniak.....	64
3.9.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	64
3.9.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	65
3.9.3	Kumulative Clearance.....	66
3.10	Albumin.....	68
3.10.1	Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell.....	68
3.10.2	Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat.....	69
4	Diskussion	71
4.1	Membranverhalten proteingebundener Substanzen.....	71
4.1.1	Gallensäure.....	72
4.1.2	Bromosulphophthalein.....	72
4.1.3	Konjugiertes Bilirubin.....	73
4.1.4	Gesamtbilirubin.....	74
4.1.5	Unkonjugiertes Bilirubin.....	75
4.2	Membranverhalten von Albumin.....	76
4.3	Membranverhalten wasserlöslicher Substanzen.....	78
4.3.1	Harnstoff.....	78
4.3.2	Kreatinin.....	79
4.3.3	Ammoniak.....	79
4.4	Einfluss steigender Dialysatflussraten auf die Clearance.....	80
4.4.1	Albumingebundene Substanzen.....	80
4.4.2	Wasserlösliche Substanzen.....	80
4.5	Vergleich mit anderen Leberunterstützungsverfahren.....	81
4.5.1	Molecular Adsorbent Recirculating System.....	81
4.5.2	Prometheus.....	83
4.5.3	Selective Plasma Exchange Therapy.....	84
4.6	Fazit und Ausblick.....	85

4.7	Fehlerbetrachtung	86
5	Zusammenfassung	88
6	Literaturverzeichnis	90
7	Anhang	98
7.1	Verzeichnisse.....	98
7.1.1	Abbildungsverzeichnis	98
7.1.2	Tabellenverzeichnis	101
7.1.3	Formelverzeichnis	102
7.2	Tabellen.....	103
7.2.1	Abschnitt Material und Methoden	103
7.2.2	Abschnitt Ergebnisse	104
7.3	Danksagung.....	137
7.4	Eidesstattliche Erklärung.....	138
7.5	Lebenslauf.....	139
7.6	Thesen.....	140

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
APC	Aktiviertes Protein C
ATP	Adenosintriphosphat
BSP	Bromosulfophthalein
CVVHD	<i>continuous venovenous hemodialysis</i>
CVVHF	<i>continuous venovenous hemofiltration</i>
Da	Dalton
DIC	<i>disseminated intravascular coagulation</i>
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FPSA	<i>Fractionated Plasma Separation and Adsorption System</i>
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i> (Gammaaminobuttersäure)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	<i>hepatocellular carcinoma</i>
HD	Hämodialyse
HE	Hepatische Enzephalopathie
HGF	<i>hepatocytes growth factor</i>
HRS	Hepatorenales Syndrom
IE	Internationale Einheit
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
kDa	Kilodalton
MAP	<i>mean arterial pressure</i>
MARS	<i>Molecular Adsorbent and Recirculating System</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MWCO	<i>molecular weight cut off</i>
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
NO	Nitritoxid (Stickstoffmonoxid)
n.s.	nicht signifikant
PBT	<i>protein-bound toxins</i>

PE	<i>plasma exchange</i>
pH	<i>pondus Hydrogenii</i>
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
P-Wert	<i>probability</i> -Wert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RES	Retikuloendotheliales System
s.	signifikant
sc	<i>sieving coefficient</i>
SEPET	<i>Selective Plasma Exchange Therapy</i>
TBG	<i>thyroxin binding globulin</i>
TGF	<i>transforming growth factor</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
UDP	Uridildiphosphat
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Multiorganversagen bei Leberversagen

Die Aufgaben der Leber im menschlichen Organismus sind vielfältig und führen bei Organversagen zu einer Reihe von Funktionsstörungen. Eine der Hauptfunktionen der Leber ist die Synthese von Plasmaproteinen, unter anderem von Albumin, Gerinnungs- und Komplementfaktoren, was bei Leberversagen zu einem Mangel an Transportproteinen, zu Aszites, zu einer Infektabwehrschwäche und zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung führen kann (Sen, Williams et al. 2002; Bernal, Auzinger et al. 2010). Darüber hinaus sorgt die Leber für eine effiziente Entgiftung von vielen in Stoffwechselprozessen anfallenden und für den Organismus toxischen Substanzen wie zum Beispiel Ammoniak, Gallensäuren, Bilirubin, Fettsäuren, endogenen Benzodiazepinen, vasoaktiven Substanzen und Schwermetallen (Thomson and Arthur 1999; Zakim 2003; Löffler 2007). Ist die Entgiftungsfunktion aufgrund des Leberversagens nicht mehr in ausreichendem Maße gegeben, führt eine Akkumulation der Toxine zu diversen pathogenetisch relevanten Konsequenzen für den Organismus. Neben der direkten toxischen Wirkung auf die Gewebe kann dies eine Verschlechterung der hämodynamischen Kreislauftsituation (Vallance and Moncada 1991; Hartleb, Michielsen et al. 1997; Bosch and Garcia-Pagan 2000), des Wasser- und Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion (Sellinger, Haag et al. 1990; Bomzon, Holt et al. 1997) sowie ZNS-Störungen bis hin zum Koma zur Folge haben (Albrecht and Jones 1999; Clemmesen, Larsen et al. 1999; Ferenci, Lockwood et al. 2002; Sen, Williams et al. 2002). Die Rolle der Leber als Regulationszentrale des Nährstoff- und Hormonstoffwechsels wird deutlich, wenn man die vielfältigen endokrinen Veränderungen und Funktionsstörungen (Kachexie, Gynäkomastie, sekundäre Amenorrhoe) betrachtet, die bei Leberversagen auftreten können (Green 1977; Long 1980).

Um die Tragweite der chronischen Lebererkrankung und des Leberversagens, die Unzulänglichkeiten der bestehenden Therapieansätze und damit die Relevanz und Notwendigkeit der Forschungsarbeit in diesem Bereich deutlich zu machen, soll im Folgenden zunächst auf die wichtigsten Auswirkungen, die das primäre Leberversagen auf die einzelnen Organsysteme hat, näher eingegangen werden. Im Anschluss daran folgt eine kurze Schilderung, weshalb eine selektive Entgiftung in der Therapie des Leberversagens von herausragender Bedeutung ist und welche Vor- und Nachteile die bereits bestehenden Therapieverfahren in dieser Hinsicht haben.

1.1.1 Hepatische Enzephalopathie

Eine häufige Komplikation der Leberinsuffizienz ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Nach heutiger Meinung spielen in diesem Zusammenhang vor allem neurotoxische Substanzen wie Ammoniak, Fettsäuren und endogene Benzodiazepine, die durch die unzureichende Entgiftung der Leber im Blut akkumulieren, eine entscheidende Rolle (Cordoba and Blei 2007). Durch Akkumulation des toxischen Ammoniaks in den Astrozyten sowie durch die gesteigerte Wirkung der endogenen Benzodiazepine im inhibitorischen GABA-ergen Neurotransmittersystems des ZNS kommt es im Verlauf der HE zu einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus, Asterixis, Verwirrung, Desorientierung, Somnolenz und bei unzureichender Therapie schließlich zum Leberausfallkoma (Conn and Lieberthal 1979; Ferenci, Lockwood et al. 2002; Mas 2006).

Begünstigt wird die Akkumulation toxischer Stoffe durch hämodynamische Veränderungen im Blutkreislaufsystem der leberinsuffizienten Patienten. Durch Kollateralenbildung wird mehr Blut an der zirrhotisch umgebauten Leber vorbeigeleitet, was die *first-pass-clearance* vermindert und die Entgiftungsfunktion der Restleber zusätzlich einschränkt.

Es ist anzunehmen, dass zudem Entzündungsprozesse einen Einfluss auf die Entwicklung der HE haben. So ließ sich in Studien eine positive Korrelation zwischen hohen Konzentrationen an proinflammatorischen Cytokinen, Interleukin-1b, Interleukin-6 sowie löslichen TNF-Rezeptoren und hochgradiger HE nachweisen (Rolando, Ellis et al. 1996). Als mögliche Mechanismen, die dem Einfluss zirkulierender Cytokine auf die HE zugrunde liegen, werden eine stimulierende Wirkung der Cytokine auf die Produktion von Endothelfaktoren wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostaglandinen, eine Beeinflussung von zentralnervösen Zellen via peripherem oder autonomem Nervensystem und eine direkte schädigende Wirkung der Cytokine im ZNS nach Überwindung der gestörten Blut-Hirn-Schranke diskutiert (Licinio and Wong 1997). NO ist ein potenter Vasodilatator, der von den peripheren Gefäßendothelzellen gebildet und freigesetzt wird (Vallance and Moncada 1991).

Studien haben gezeigt, dass hohe Ammoniakwerte im Blut nicht zwangsläufig mit fortgeschrittenen Stadien der HE einhergehen. Ursache dessen sind möglicherweise die im Rahmen des Leberversagens auftretenden Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke, die mit einem veränderten Aminosäuretransport in das ZNS einhergehen. Es zeigt sich eine allgemein gesteigerte Ammoniakaufnahme in das Gehirn von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie, unabhängig von der Ammoniakkonzentration im Blut. Ist die Blut-Hirn-Schranke bereits angegriffen, können so selbst niedrige Ammoniakspiegel schon zu einer hochgradigen HE führen. Ist die Blut-Hirn-Schranke demgegenüber noch verhältnismäßig

intakt, können auch sehr hohe Ammoniakspiegel mit nur geringgradigen Beeinträchtigungen der Vigilanz einhergehen (Lockwood, McDonald et al. 1979; Mas 2006).

Die Gefahr bei unzureichender oder zu spät begonnener Therapie der HE ist ein Übergang zum Hirnödem mit einem konsekutiven Anstieg des intrakraniellen Druckes und irreversiblen Gewebedestruktionen (Cordoba and Blei 1996; Donovan, Schafer et al. 1998; Ferenci, Lockwood et al. 2002; Zakim 2003; Cordoba and Blei 2007; Cordoba and Minguez 2008).

1.1.2 Nierenfunktion und Hepatorenales Syndrom

Die bei Leberversagen im Organismus akkumulierenden Substanzen haben vielfach toxisches Potential und tragen zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei. Gallensäuren und Bilirubin können in hohen Konzentrationen zu akuter tubulärer Nekrose und damit zum akuten Nierenversagen führen (Chertow, Lazarus et al. 1998; Mitzner, Stange et al. 2001; Hofmann 2002). Gallensäuren blockieren nicht nur die Na^+/H^+ -Pumpe in den Nierentubuli und beeinträchtigen damit die pH-Regulation (Sellinger, Haag et al. 1990), sondern stimulieren zudem die Bildung von Sauerstoffradikalen (*ROS - reactive oxygen species*) in den Mitochondrien der renalen Endothelzellen. Dies führt zum einen zu einer direkt toxischen Wirkung auf die Nierentubuli, zum anderen zu einer vermehrten Freisetzung von renal vaskonstriktorisch wirkenden Botenstoffen (Leukotriene, Prostaglandine). Die genannten Mechanismen tragen schließlich zusammen zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate und zum Nierenversagen bei (Bomzon, Holt et al. 1997; Perez and Briz 2009).

Das Hepatorenale Syndrom (HRS), gekennzeichnet durch eine kontinuierliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bis hin zum Nierenversagen, ist eine Folge des Leberversagens. Die Kombination aus portaler Hypertension und arterieller Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt zu einer Erhöhung des intestinalen Kapillardruckes und einer Steigerung der Gefäßpermeabilität. Freie Flüssigkeit sammelt sich in der Bauchhöhle (Aszites). Durch den daraus resultierenden Mangel an intravasalem Volumen erfolgen in der Niere eine Abnahme der Ausscheidung von freiem Wasser und eine ausgeprägte renale Vasokonstriktion, um den Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten. Die reaktive Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt zu einer weiteren Retention von Natrium und Wasser, was wiederum in einer vermehrten Produktion von Aszites resultiert (Arroyo, Gines et al. 1996; Zakim 2003; Herold 2007; Löffler 2007; Angeli and Merkel 2008).

Es werden zwei Formen des HRS unterschieden. Das Typ-2-HRS ist eine moderate und eher langsam progrediente Form, bei der die oben beschriebenen zirkulatorischen Fehlfunktionen im Rahmen des Leberversagens in zunehmendem Maße auftreten. Hierbei ist

der therapierefraktäre Aszites die klinische Hauptmanifestation. Bei Patienten mit Typ-1-HRS treten neben dem rasch fortschreitenden Nierenversagen (definiert als Serumkreatininanstieg auf $> 2,5$ mg/dl in weniger als 2 Wochen) klassischerweise weitere Organdysfunktionen von Herz, Nebennieren oder ZNS auf. Das Typ-1-HRS kann in Zusammenhang mit einem akuten Ereignis wie zum Beispiel einer spontan bakteriellen Peritonitis auftreten. Seine Prognose ist bedeutend schlechter (Arroyo, Gines et al. 1996; Arroyo, Fernandez et al. 2008).

1.1.3 Kardiovaskuläre Komplikationen

Im Zuge des Leberversagens werden Veränderungen der Kreislauftsituation beobachtet. Erhöhter Pfortaderdruck, portosystemischer Shunt, geringer systemischer Gefäßwiderstand, hohes Herzzeitvolumen, ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks und damit eine schlechte Durchblutung lebenswichtiger Organe sind schwerwiegende Komplikationen, die es gilt zu verhindern oder zu therapieren (Newby, Jalan et al. 1998; Bosch and Garcia-Pagan 2000). Als mögliche Ursache werden eine verminderte vaskuläre Empfindlichkeit und eine herabgesetzte Ansprechbarkeit der Endothelzellrezeptoren für Vaso-konstriktoren angenommen (Sen, Williams et al. 2002).

Eine weitere mutmaßliche Ursache sind vasodilatatorisch wirkende Stickstoffoxide (NO), die im Leberversagen durch die mangelnde Entgiftungsfunktion der Leber anfallen (Vallance and Moncada 1991). Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose lässt sich durch die fehlende Leberpassage des Blutes ein hoher Plasmaspiegel an Endotoxinen und proinflammatorischen Cytokinen nachweisen. In Studien zeigte sich, dass diese Mediatoren zu einer gesteigerten Expression einer induzierbaren NO-Synthase führen (Boughton-Smith, Evans et al. 1993; Mitchell, Kohlhaas et al. 1993). So kommt es unter dem Einfluss von hohen NO-Plasmaspiegeln besonders im arteriellen Splanchnikusgebiet zu einer Abnahme des Gefäßwiderstandes und infolge der Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens zu einer hypotonen Kreislauftsituation (Bomzon and Blendis 1994; Niederberger, Gines et al. 1996). Dies führt, trotz eines erhöhten Gesamtplasmavolumens, in der Niere zu einer relativen Minderperfusion, was eine reaktiv gesteigerte Renin- und Angiotensinfreisetzung und eine erhöhte Natrium- und Wasserretention zur Folge hat (Wong, Sniderman et al. 1998).

1.1.4 Hämostase

Die Leber spielt eine Schlüsselrolle im empfindlichen System der Blutgerinnung, so dass es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu charakteristischen und schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Hämostase kommt.

Thrombozytopenie ist eine sehr häufige Begleiterscheinung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (Lechner, Niessner et al. 1977; Bashour, Teran et al. 2000). Mehrere mögliche dem zugrundeliegende Ursachen werden diskutiert:

Die oft mit Lebererkrankungen einhergehende Splenomegalie wird als eine wichtige Ursache der Thrombozytopenie angesehen. Die vergrößerte Milz kann im Extremfall bis zu 90 % der zirkulierenden Thrombozyten speichern und entzieht sie somit dem restlichen Organismus (Toghill, Green et al. 1977; Marongiu, Mamusa et al. 1987; Amitrano, Guardascione et al. 2002; Sanjo, Sato et al. 2003).

Thrombopoetin (TPO) wird als wichtigster Wachstumsfaktor für die Thrombopoese angesehen. Es wird kontinuierlich von Muskel und Niere, hauptsächlich aber von der Leber synthetisiert und wirkt in Zusammenarbeit mit weiteren Zytokinen (IL-3, IL-11, Erythropoetin) auf nahezu jedes Reifungsstadium der Megakaryozyten und auf die Thrombozytenproduktion. Verminderte Serumkonzentrationen von Thrombopoietin treten auf, wenn die Leber nicht mehr in der Lage ist, ihrer Synthesefunktion in adäquater Weise nachzukommen und führen so zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenproduktion (Kaushansky 1998; Amitrano, Guardascione et al. 2002; Afdhal, McHutchison et al. 2008). Es werden ferner immunologische Mechanismen beschrieben, die zu einer Zerstörung von Thrombozyten führen können. Die im Leberversagen erhöhten thrombozytenassoziierten Autoantikörper (IgG-Ak) und spezifischen Antikörper gegen thrombocytaire Glykoproteine IIb/IIIa und Ib/IX führen zu einer verkürzten Halbwertszeit der Thrombozyten und beeinträchtigen die Thrombozytenproduktion im Knochenmark (Pereira, Accatino et al. 1995; Sanjo, Sato et al. 2003).

Daneben haben exogene Faktoren wie Alkohol, Medikamente und Cobalamin- oder Folsäuremangel einen Einfluss auf die Thrombozytenzahl. Sie wirken durch Antikörperbildung gegen Thrombozyten, durch direkte Schädigung der Hepatozyten oder durch Beeinträchtigung der Thrombozytenproduktion im Knochenmark (Lindenbaum and Hargrove 1968; Lindenbaum 1980; George and Aster 2009).

Im Leberversagen kommt es neben der quantitativen auch zu einer qualitativen Einschränkung der Thrombozytenfunktion. In unterschiedlichen Studien wurden gestörte Interaktionen von Thrombozyten, ADP, Endothelzellen und Kollagen sowie Thrombin beschrieben, die zu einer Aggregationshemmung und infolgedessen zu einer erhöhten Blutungsneigung beitragen (Rubin, Weston et al. 1977; Younger, Hadoke et al. 1997).

Hepatische Gerinnungsfaktoren wie z.B. Prothrombin, Faktor VII, IX, X, XI, XII, Fibrinogen und Antithrombin III werden im Leberversagen nicht mehr in ausreichender Menge von der Leber synthetisiert. Zudem ist der Abbau von zirkulierenden aktivierten Gerinnungsfaktoren und deren Abbauprodukten durch das retikuloendotheliale System der Leber,

bedingt durch die Leberschädigung, eingeschränkt (Pereira, Langley et al. 1996). Dies führt zu einer Verzögerung der extrinsischen Gerinnungskaskade (gemessen mittels Prothrombinzeit) und somit zu einer erhöhten Blutungsneigung.

Zu einer weiteren Reduktion der Gerinnungsfaktoren kommt es durch einen häufig in Zusammenspiel mit Lebererkrankungen auftretenden Vitamin K-Mangel. Ursache hierfür ist zum einen in einer verminderten intestinalen Resorption des fettlöslichen Vitamins durch fehlende Gallensäuren bei cholestatischen Erkrankungen begründet (Sherlock 1970). Zum anderen spielt sicher auch eine generelle Mangelernährung bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung eine Rolle (Iber, Shamszad et al. 1986). Vitamin K ist ein Cofaktor für die Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und S. Diese Gerinnungsfaktoren müssen aktiviert werden, um ihre vollständige Aktivität zu erlangen. Der Aktivierungsvorgang nennt sich Gammacarboxylierung, da das Enzym Gammaglutamylcarboxylase spezielle Glutamylreste der Gerinnungsfaktoren an der Gamma-Position carboxyliert. Für die Gammacarboxylierung wird Vitamin K als Cofaktor benötigt. Ein Mangel an Vitamin K führt daher zu einem erhöhten Blutungsrisiko (Blanchard, Furie et al. 1981).

Dysfibrinogenämie ist eine häufige erworbene Gerinnungsstörung bei chronischer Leberschädigung. Die Fibrinpolymerisationsstörungen basieren auf strukturell veränderten Fibrinmolekülen und plasmatischen Inhibitoren der Fibrinpolymerisation und führen zu Gerinnungsdefiziten unterschiedlichen Schweregrades (Green, Thomson et al. 1976).

Ein weiteres bekanntes Phänomen bei Leberinsuffizienz ist eine gesteigerte Fibrinolyse, die sich durch hohe Serumkonzentrationen von D-Dimeren (Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukte) laborchemisch nachweisen lässt. Sie erklärt sich am ehesten durch einen verminderten hepatischen Abbau von Plasminogenaktivatoren, insbesondere des gewebspezifischen Plasminogenaktivators (*tPA - tissue plasminogen activator*) (Violi, Ferro et al. 1993).

Mehrere der genannten Faktoren prädisponieren einen Patienten im Leberversagen daher für eine schwere disseminierte intravasale Gerinnung (*DIC – disseminated intravascular coagulation*) mit folgender Verbrauchskoagulopathie und Multiorganversagen. Durch die verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren und die Beeinflussung der Thrombozytenreifung und -funktion entsteht eine Situation erhöhter Blutungsneigung im Organismus. Im Rahmen einer Blutung kann es so zum hämorrhagischen Schock mit gestörter Mikrozirkulation in den Endstromgebieten kommen. Die hypoxiebedingte Gewebsazidose führt dort zu einer Endothelschädigung mit konsekutiver Aktivierung der Thrombozytenaggregation und des extrinsischen und intrinsischen Gerinnungssystems. Die so entstehende DIC wird darüber hinaus von Prothrombinaktivatoren induziert, die im akuten Leberversagen aus nekrotischen Leberzellen freigesetzt werden. Zusammen mit der nachfolgenden reaktiven

Hyperfibrinolyse kommt es zu einem erhöhten systemischen Verbrauch von natürlichen Inhibitoren der Gerinnung, von Substanzen der Gerinnungskaskade und des Fibrinolyse-systems. Der erhöhte Bedarf dieser Substanzen kann durch die eingeschränkte Lebersyntheseleistung nicht kompensiert werden. Ferner sind die Kupffer-Stern-Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) der geschädigten Leber nicht mehr in der Lage, für eine adäquate Entfernung der aktivierten Gerinnungsfaktoren und der Fibrin-Abbauprodukte zu sorgen. So haben unter anderem Thrombin und Plasmin einen bedeutenden Einfluss auf das Fortbestehen einer DIC. Kann der massive Verbrauch an Substanzen der Gerinnungskaskade nicht unterbrochen werden, kommt es durch den Volumenverlust zum Multiorganversagen mit oft tödlichem Ausgang (Deykin 1966; Deykin, Cochios et al. 1968; Verstraete, Vermeylen et al. 1974; Pereira, Langley et al. 1996; Amitrano, Guardascione et al. 2002).

1.1.5 Hämatopoese

Für eine reibungslos ablaufende Hämatopoese spielt die Leber eine wichtige Rolle. Bei chronischen Lebererkrankungen und im akuten Leberversagen treten eine Reihe von Knochenmarksstörungen auf, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

Die Leber ist nicht nur Hauptspeicher für Eisen im Organismus sondern auch wichtigster Syntheseort von Ferritin, Transferritin und Hämosiderin, die für einen funktionsfähigen Eisenstoffwechsel und die Blutbildung unerlässlich sind.

Auch der Folsäure- und Vitamin B₁₂-Stoffwechsel ist an die Leberfunktion gebunden. Beide Substanzen unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf, der durch Leberversagen unterbrochen wird und somit zum Verlust dieser für den Zellstoffwechsel essentiellen Co-faktoren führt (Zakim 2003; Löffler 2007).

Erythropoetin, als wichtiger Stimulator der Erythropoese, wird zum geringen Teil in der Leber, hauptsächlich jedoch von der Niere synthetisiert (Koury, Bondurant et al. 1991; Dame, Fahnenstich et al. 1998). Bei Leberversagen entsteht ein Mangel nicht allein durch die eingeschränkte Leberfunktion, sondern besonders durch das fortschreitende Nierenversagen im Zuge des hepatorenenalen Syndroms. Leberinsuffizienz führt jedoch nicht nur zu einer Inhibition der Erythropoese mit daraus resultierender Anämie, sondern kann auch eine Erythrozytose zur Folge haben. So sind hohe Serum-EPO-Spiegel bei Patienten mit Lebermalignomen, besonders dem hepatozellulären Karzinom (HCC – *hepatocellular carcinoma*), bedingt durch eine autonome EPO-Produktion der neoplastischen Veränderungen zu beobachten (Jacobson, Lowenthal et al. 1978).

Mit Lebererkrankungen geht häufig eine Leukopenie einher und zwar in erster Linie ein Mangel an neutrophilen Granulozyten. Ursächlich werden in erster Linie eine Splenome-

galie, aber auch inhibitorische Effekte auf die Vorläuferzellen im Knochenmark durch Infektionen aus dem Gastrointestinaltrakt und durch zirkulierende Toxine gesehen. Die Ausreifung der leukozytären Progenitorzellen ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz beeinträchtigt (Casassus, Audrouin et al. 1985). Nicht nur die Leukozytenzahl, sondern auch deren Funktion ist im Leberversagen herabgesetzt, was primär auf eine gestörte Chemotaxis der Granulozyten zurückzuführen ist (DeMeo and Andersen 1972). Kupffer-Stern-Zellen sind mononukleäre Zellen des retikuloendothelialen Systems der Leber. Als Makrophagen haben sie die Aufgabe, Erreger, Toxine, Tumorzellen oder zerstörte Zellen in der Leber zu phagozytieren und zu eliminieren (Nolan 1981; Bouwens, De Bleser et al. 1992). Sie nehmen darüber hinaus an der Antigenpräsentation teil und sezernieren wichtige Immunmodulatoren, wie zum Beispiel TNF-alpha, IL-1 und IL-6. Ihr Funktionsverlust im Leberversagen, die qualitativen und quantitativen Defizite der neutrophilen Granulozyten zusammen mit einer eingeschränkten hepatischen Sekretion von Komplementfaktoren setzen Patienten mit Leberversagen einem hohen Risiko für Infektionen und Sepsis aus (Bouwens, De Bleser et al. 1992; Zakim 2003).

1.2 Notwendigkeit der selektiven Entgiftung

Die Aufgabe der Leberersatztherapie im Leberversagen besteht in der Unterstützung der Leberfunktion, um die oben genannten Komplikationen zu verhindern, der Leber die Möglichkeit zur Regeneration zu geben oder gegebenenfalls die Zeit bis zur Lebertransplantation zu überbrücken. Das primäre Ziel ist hierbei die Entfernung der giftigen Substanzen aus dem Organismus, da ihnen ein direkter Einfluss auf die Verschlechterung der hämodynamischen Situation, das Nierenversagen und die Hepatische Enzephalopathie zugeschrieben wird (siehe Kapitel 1.1).

Die Unfähigkeit der Leber, im Leberversagen ihrer Entgiftungsfunktion nachzukommen, führt zu einer Akkumulation von toxischen Substanzen im Blut, die zum Teil wasserlöslich, zum großen Teil jedoch schlecht oder gar nicht wasserlöslich sind. Für letztere werden Transportproteine benötigt, um die Zirkulation der Toxine im Blut zu gewährleisten. Albumin ist das wichtigste Transportprotein im menschlichen Organismus. Es bindet einen Großteil wasserunlöslicher Substanzen, Hormone und Toxine (Pardridge and Mietus 1979; Inoue, Hirata et al. 1985). Die einfachste Möglichkeit, dem Organismus die für ihn schädlichen Substanzen zu entziehen, wäre folglich, sie an ihr Transportprotein gebunden zu entfernen. Auf diese Weise läuft man jedoch Gefahr, kritische Mengen des für den Organismus essentiellen Albumins sowie andere wichtige Substanzen mit einer Größe um 60.000 Dalton zu verlieren.

Das Entgiftungsverfahren sollte daher idealerweise das Blut vollständig von wasserlöslichen und albumingebundenen Toxinen reinigen, ohne gleichzeitig einen zu hohen Verlust an Albumin, anderen Transportproteinen oder Substanzen ähnlicher Größe hervorzurufen, die alle eine unverzichtbare Rolle im menschlichen Organismus haben. Im Folgenden soll auf die wichtigsten, im Leberversagen anfallenden Substanzen sowie auf die durch unselektive Entgiftungsmechanismen unter Leberersatztherapie auftretenden Beeinträchtigungen und Gefahren für den menschlichen Organismus näher eingegangen werden.

1.2.1 Wasserlösliche Toxine

Die wasserlösliche Substanz Ammoniak bekleidet eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie im Leberversagen. Wenn die erkrankte Leber nicht mehr in der Lage ist, das anfallende Ammoniak über den Harnstoffzyklus in den Stoffwechsel einzubauen, akkumulieren die Ammoniumionen im Körper und tragen so maßgeblich zur Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie bei (Albrecht and Jones 1999; Zwingmann and Butterworth 2005).

Der Harnstoffzyklus, bei dem als Endprodukt Harnstoff gebildet wird, findet in den Hepatozyten statt. Über den Harnstoffzyklus können stickstoffhaltige und potentiell toxische Abbauprodukte aus dem Protein- und Aminosäurestoffwechsel zu Harnstoff umgewandelt, ins Blut abgegeben und als wasserlösliche Substanz über die Niere ausgeschieden werden. Beim Abbau von Aminosäuren entstehen Kohlendioxidmoleküle (CO_2), welche über die Lungen abgeatmet werden, Ammoniumionen (NH_4^+) und Bicarbonat (HCO_3^-). Dieser Abbauweg würde mittelfristig zu einem Anstieg des pH-Wertes führen, da die Ammoniumionen eine zu schwache Säure sind, um direkt ein Proton abzugeben und somit das Bicarbonat zu neutralisieren. Fließen beim Abbau von neutralen Aminosäuren die Ammoniumionen in den Harnstoffzyklus ein, entstehen unter Zufuhr von ATP pro Synthese eines Moleküls Harnstoff zwei Protonen (H^+). Dies entspricht genau der Menge an Protonen, die zur Neutralisation der beim Abbau des restlichen Kohlenstoffgerüsts entstehenden Menge Bicarbonat benötigt wird. Daher ist der Harnstoffzyklus mit dem neutralen Endprodukt Harnstoff zur Aufrechterhaltung eines stabilen pH-Wertes von großer Wichtigkeit (Cooper 1993). Ist die Leber aufgrund von pathologischen Veränderungen nicht mehr in der Lage, den Harnstoffzyklus in ausreichendem Maße zu betreiben, hat dies somit eine Hyperammonämie und Veränderungen des pH-Wertes zur Folge.

Kreatinin ist ein wasserlösliches Stoffwechselprodukt, das über die Niere ausgeschieden wird. Es entsteht in der Muskulatur aus Kreatin (Wyss and Kaddurah-Daouk 2000). Kreatinin wird direkt proportional zur Muskelmasse nahezu vollständig glomerulär filtriert (Pschyrembel 2002). Bei sinkender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) kommt es zu-

nächst zu keinem erheblichen Anstieg der Serumkreatininwerte. Erst wenn das Glomerulumfiltrat um mehr als die Hälfte vermindert ist, steigen die Kreatininwerte im Plasma über die obere Normgrenze. Daher lassen sich anhand der gemessenen Serumkreatininwerte nur bedingt Rückschlüsse über die aktuelle Nierenfunktion machen. Eine genauere Aussage liefert die Berechnung der Kreatininclearance. Hierfür wird die Formel nach Cockcroft-Gault (Cockcroft and Gault 1976) oder genauer die MDRD-Formel (Levey, Bosch et al. 1999) verwendet, in die zusätzlich zur Clearance noch Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Rasse eingehen (Herold 2007). Bei Patienten im Leberversagen ist die präzise Bestimmung der Nierenfunktion von großer Bedeutung. Sie erlaubt eine Prognoseeinschätzung, ermöglicht die Beurteilung einer chronischen Niereninsuffizienz, erleichtert die Dosierungsanpassung von Medikamenten und kann dazu beitragen, potentielle Patienten für eine kombinierte Nieren-Leber-Transplantation herauszufiltern (Proulx, Akbari et al. 2005).

1.2.2 Proteingebundene Toxine

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Im menschlichen Körper werden täglich 300 mg Bilirubin gebildet und an Albumin gekoppelt zur Leber transportiert (Herold 2007). Das unkonjugierte („indirekte“) Bilirubin wird von der Leber aufgenommen und durchläuft dort eine Biotransformation, bei der es durch das Enzym UDP-Glukuronyltransferase an Glukuronsäure gebunden wird (Crawford, Ransil et al. 1992). Das so entstandene hydrophile, konjugierte Bilirubin kann anschließend über die Galle in den Darm abgegeben werden. Da die Sekretion des konjugierten Bilirubins in die Galle sehr viel schneller erfolgt als die Konjugation selber, lässt sich bei Gesunden kaum konjugiertes Bilirubin im Blut nachweisen. In der erkrankten Leber ist in erster Linie die Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Galle beeinträchtigt. Erst wenn die Leber 50 % ihrer Entgiftungskapazität verloren hat, lässt sich jedoch ein merkbarer Anstieg des konjugierten Bilirubins im Blut verzeichnen (Johnston 1999). Hyperbilirubinämie erhöht das Mortalitätsrisiko, da es akute tubuläre Nekrosen induzieren und so zum akuten Nierenversagen führen kann (Chertow, Lazarus et al. 1998).

Bromosulphophthalein ist ein anorganisches Anion mit einer hohen Affinität zum Albuminmolekül, das als *in-vivo*-Indikator zur Einschätzung der exkretorischen Leberfunktion eingesetzt wird (Seligson, Marino et al. 1957). Im Bromosulphophthalein-Clearance-Test wird es nach venöser Injektion zur Leber transportiert, dort aus dem Blut resorbiert und mit der Galle ausgeschieden. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Ausscheidung pathologisch verzögert (Pschyrembel 2002).

Gallensäuren sind von den Leberzellen aus Cholesterin synthetisierte Bestandteile der Gallenflüssigkeit. Chenodesoxycholsäure ist neben Cholsäure die wichtigste primäre Gallensäure. Gallensäuren dienen der Emulgation von Fetten, Aktivierung von Verdauungsenzymen und beeinflussen die Darmperistaltik. Der Gallensäurepool unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf, den er 6 bis 8 Mal pro Tag durchläuft. Im Blut liegt Gallensäure zu großen Teilen an Albumin gebunden vor (Hofmann 1976; Mizoe, Fujioka et al. 1999; Pschyrembel 2002). Eine intrahepatische Cholestase tritt oft im Rahmen von Lebererkrankungen auf, daher ist die Messung der Gallensäure ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion (Herold 2007). Gallensäuren haben toxische Wirkung und können somit die Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigen. Sie können eine Veränderung der hepatischen mitochondrialen Permeabilität (Lieser, Park et al. 1998) sowie eine hepatozelluläre Apoptose induzieren (Faubion, Guicciardi et al. 1999). In der Niere können Gallensäuren zu einer Störung der Wasser- und Elektrolytregulation führen, indem sie den tubulären Na^+/K^+ -Antiporter blockieren und damit die intrazelluläre pH-Regulation beeinträchtigen (Sellinger, Haag et al. 1990). Darüber hinaus können Gallensäuren über eine Stimulation der Bildung von Sauerstoffradikalen zu einer direkten Schädigung der Nierentubuli beitragen (Bomzon, Holt et al. 1997).

1.2.3 Verlust von Hormon-Transportproteinen

Die Transportproteine Transthyretin, Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) und Transcortin liegen mit einem Molekulargewicht von ~55 kDa in ähnlicher Größenordnung wie Albumin (~66 kDa). Transthyretin, TBG und Transcortin werden in der Leber synthetisiert und dienen der Bindung und dem Transport der stark hydrophoben Schilddrüsenhormone T3 und T4 beziehungsweise des Cortisols. Bei einem kritischen Verlust an Transthyretin, TBG oder Transcortin durch unselektive Entgiftung ist die Verteilung der Hormone an ihre Zielzellen nicht mehr gewährleistet. Es kommt zur Einlagerung der hydrophoben Botenstoffe in Lipidmembranen sowie zum vorzeitigen Verlust durch glomeruläre Filtration (Hampel 2000; Löffler 2007).

1.2.4 Verlust von Akute-Phase-Proteinen

Akute-Phase-Proteine dienen der Lokalisation von Entzündungen und verhindern deren Ausbreitung im Organismus. Sie werden in der Leber synthetisiert und ihre Konzentration nimmt innerhalb weniger Stunden nach Auftreten lokaler Entzündungsprozesse stark zu. Das C-reaktive Protein (CRP) ermöglicht die Entfernung von Fremdkörpern, indem es auf deren Oberfläche bindet. Phagozyten erkennen diese markierten Eindringlinge dann als „körperfremd“ und sorgen für deren Elimination (Gewurz, Mold et al. 1982; Volanakis

1982). Alpha1-Antitrypsin ist ein Proteaseinhibitor. Es vermindert die bei Entzündung durch Proteasen ausgelöste Gewebsschädigung. Das Komplementsystem mit seinen Komplementfaktoren C1-C9 hat eine wichtige Rolle beim Abbau von Fremdmaterial durch Phagozyten, bei der Zellverdauung und der Zellzerstörung. Es dient der Opsonierung von Fremdkörpern und deren Abtötung durch Bildung eines zytolytischen Komplexes. Darüber hinaus aktiviert es die Chemotaxis von Leukozyten und trägt zur Entsorgung von Ag/Ak-Komplexen bei (Gupta, Ahuja et al. 2002).

Die Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Fibrinogen sind unabdingbar für die Blutgerinnung und hemmen als Teil der Akute-Phase-Proteine durch Thrombusbildung die Ausbreitung von Entzündungsprozessen.

Angeichts der mannigfaltigen Funktionen der Akute-Phase-Proteine wird deutlich, dass ein Verlust derselbigen im Rahmen von unselektiven Dialysemeechanismen folgeschwere Konsequenzen auf das Immunsystem und die Infektabwehr hat. Dies gilt besonders für Patienten mit schon bestehender Immunschwäche, mit chronischer Lebererkrankung oder im akuten Leberversagen (Löffler 2007).

1.2.5 Verlust von Substanzen des Gerinnungssystems

Protein C hat mit einem Molekulargewicht von 62 kDa eine ähnliche Größe wie Albumin. Es wird als inaktives Proenzym von der Leber synthetisiert (Fair and Marlar 1986) und muss in der Peripherie zum aktivierten Protein C aktiviert werden (APC). Seine antikoagulierende Wirkung wird (in Zusammenspiel mit dem Cofaktor Protein S) einerseits durch eine Hemmung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIa, andererseits durch eine Stimulation der Fibrinolyse hervorgerufen. Ein APC-Mangel, ausgelöst durch eine unselektive Entgiftung mit einem kritischen Verlust an für den Organismus essentiellen Substanzen wie Protein C, kann somit die Blutgerinnung begünstigen und zu einer erhöhten Thrombosegefahr beisteuern (Levi and van der Poll 2007; Löffler 2007).

Antithrombin-III fungiert als Thrombininhibitor und hemmt die Faktoren IXa und Xa. Es verhindert eine überschießende Aktivierung dieser Substanzen der Gerinnungskaskade, sichert somit die Aufrechterhaltung der Zirkulation und schützt vor einer generalisierten Gerinnung. Im frühen Stadium der DIC hat Antithrombin somit eine Schlüsselrolle, um als Inhibitor gleich zu Beginn die Gerinnungskaskade zu unterbrechen und einen generalisierten Verbrauch an Gerinnungsstoffen zu verhindern. Patienten mit Lebererkrankungen haben schon allein durch die verminderte Syntheserate der Leber häufig erniedrigte Plasma-Antithrombinspiegel.

Ein zusätzlicher Verlust kritischer Mengen Antithrombins, Protein C und anderer Gerinnungsfaktoren im Zuge der therapeutischen Entgiftung vermag zu einem erheblichen Ver-

lust an Stabilität des Gerinnungssystems führen und gilt als hohes Risiko für das Auftreten einer DIC mit folgender Verbrauchskoagulopathie und Multiorganversagen.

1.2.6 Verlust von Substanzen der Leberregeneration

Wird die Leber durch toxische, physikalische oder infektiöse Ursachen geschädigt und kommt es infolgedessen zu einem Untergang von Lebergewebe, besitzt die Leber eine erstaunliche Regenerationskapazität, mit der sie diesen Zellverlust kompensieren kann. Im menschlichen Organismus sorgt ein komplexes Zusammenspiel aus Cytokinen, Wachstumsfaktoren und anderen Mediatoren für diesen fein regulierten Regenerationsprozess. Wichtiger als die absoluten Serumkonzentrationen dieser Substanzen ist nach neuesten Erkenntnissen das Gleichgewicht zwischen stimulierenden und inhibierenden Faktoren der Leberregeneration. Als besonders wichtige Botenstoffe für diese Interaktion sind HGF (*hepatic growth factor*), TGF β 1 (*transforming growth factor β 1*), TNF α (*tumor necrosis factor α*) und IL-6 (*Interleukin-6*) zu nennen (Rozga 2002).

Der potenteste Stimulator ist HGF, der von mesenchymalen Zellen produziert wird und über den c-Met-Rezeptor auf den Hepatozyten wirkt (Rozga 2002). HGF und sein c-Met-Rezeptor sind Schlüsselfaktoren für das Leberwachstum und die Leberfunktion. HGF hat ein Molekulargewicht von 84 kDa, mit zwei Untereinheiten von 69 kDa beziehungsweise 34 kDa, in die es unter Reduktionsbedingungen zerfällt. Damit liegt es in einem ähnlichen Größenbereich wie Albumin (Nakamura and Mizuno 2010).

TGF β 1 ist der stärkste Inhibitor und wird von den Hepatozyten und den sinusoidalen Endothelzellen der Leber produziert. Darüber hinaus spielen andere hepatozytäre Mitogene wie EGF (*epidermal growth factor*) und TGF α (*transforming growth factor α*) eine wichtige Rolle bei der Leberregeneration (Michalopoulos and DeFrances 1997).

TNF α und IL-6 sind Cytokine, die verschiedene Transkriptionsfaktoren zur Regulation der Synthese von Wachstumsgenen aktivieren und damit die hepatozelluläre Proliferationsantwort modulieren können (Rozga 2002).

Wird das empfindliche Gleichgewicht dieser Substanzen, deren Molekulargewicht zwischen 17 kDa und 84 kDa liegt, durch unselektive Entgiftungsverfahren gestört, so kann die Leber nicht mehr ihre volle Regenerationskapazität entfalten. Damit wird dem durch die Lebererkrankung ohnehin geschwächten Organismus die Möglichkeit entzogen, die eigenen Ressourcen der hepatozellulären Proliferation und Regeneration auszuschöpfen und einen Beitrag zur Heilung zu leisten.

1.3 Mechanismen extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren

Verschiedene Verfahren wurden erprobt, um die eingeschränkte Funktion der Leber bei chronischen Lebererkrankungen oder akutem Leberversagen zu unterstützen bzw. zu ersetzen. Das ideale Leberunterstützungsverfahren sollte die Hauptfunktionen der Leber (Entgiftung, Synthese und Regulation) übernehmen. Bioartifizielle Systeme, bei denen Patientenblut durch einen Bioreaktor mit humanen oder porcinen Hepatozyten geleitet wird, können neben der Entgiftungsfunktion in Abhängigkeit von der Funktionsfähigkeit der Hepatozyten auch einen Teil der Synthesefunktion der Leber übernehmen. Sie werden jedoch wegen ihrer mit hohen Risiken behafteten immunologischen Unverträglichkeit und dem Mangel an humanen Spenderhepatozyten in näherer Zukunft nicht als Standardtherapie zur Verfügung stehen (Ellis, Hughes et al. 1996; Demetriou, Brown et al. 2004; Rozga 2006).

Die im Folgenden genannten gängigen extrakorporalen Leberunterstützungstherapien bedienen sich maschineller Verfahren und fokussieren primär auf den Ersatz der Entgiftungsfunktion.

1.3.1 Hämodialyse

Bei der Hämodialyse (HD) findet der Stoffaustausch zwischen Blut und Dialysat über eine semipermeable Membran zu kleinen Teilen mittels Ultrafiltration und Konvektion, ganz überwiegend aber über Diffusion (zufällige Brown-Molekularbewegung) statt (Kuhlmann 2008). Der *cut off* der heute gebräuchlichen *high-flux* Membranen liegt zwischen 20.000 und 50.000 Dalton und ist somit vergleichbar mit der menschlichen Nierenglomerulimembran. Da der Stofftransport bei der *high-flux* Hämodialyse zu größten Teilen diffusiv erfolgt, zeigt die Hämodialyse respektable Ergebnisse bezüglich der Entfernung kleinmolekularer, wasserlöslicher Substanzen (Ammoniak, Kreatinin, Aminosäuren, Glukose) und der Stabilisation des Elektrolythaushaltes (Knell and Dukes 1976; Cordoba, Blei et al. 1996; Canaud 2009). Gute klinische Ergebnisse werden vor allem bei langen Dialysezeiten erreicht. Die Effektivität bezüglich der Clearance mittelgroßer Moleküle wie β -2-Mikroglobulin, Endothelin und Bradykinin (500-5000 Dalton) (Ricci, Ronco et al. 2006) und großer Moleküle (> 5000 Dalton) sowie lipophiler oder albumingebundener Substanzen wie Bilirubin oder Gallensäuren ist hingegen ungenügend, so dass eine alleinige HD-Therapie im Leberversagen nicht ausreichend ist (Silk, Trewby et al. 1977; Denis, Opolon et al. 1978; Ponikvar, Buturovic et al. 1998; Chadha, Garg et al. 2000; Lesaffer, De Smet et al. 2000; Ward, Schmidt et al. 2000). Für mittelgroße Substanzen hat sich die Hämo-filtration als wirkungsvolles Entgiftungsverfahren erwiesen, da sich Moleküle dieser Grö-

ßenordnung deutlich effektiver mittels Konvektion als allein über diffusive Techniken entfernen lassen (Henderson, Colton et al. 1975).

1.3.2 Plasmaexchange

Durch die Entfernung des mit Toxinen beladenen Plasmas (Plasmapherese) und die Substitution des fehlenden Volumens durch frisches Spenderplasma (*FFP – fresh frozen plasma*) gelingt eine effiziente Elimination sowohl der wasserlöslichen als auch der albumingebundenen Toxine im Blut. Es ist eine wirksame Methode, um vorübergehend die metabolische Situation im Organismus zu stabilisieren und eine Verbesserung klinisch wichtiger Parameter (*hepatic coma score, mean arterial pressure*) zu erzielen (Larsen, Hansen et al. 1994; Clemmesen, Kondrup et al. 2001). Der *cut off* der für den Plasmaaustausch verwendeten Plasmafilter beträgt ca. 3 Millionen Dalton. Somit sind die Plasmafilter durchgängig für alle nichtkorpuskulären Bestandteile des menschlichen Blutes. Da Citrat als Antikoagulanzen in Spenderplasma verwendet wird, ist die Transfusion größerer Mengen FFP mit einer erhöhten Gefahr der Citratintoxikation assoziiert (Mollison 1994). In diesem Zusammenhang können Nebenwirkungen wie Hypokalzämie, Muskelkrämpfe, metabolische Azidose und pulmonale Komplikationen auftreten (Rozga, Umehara et al. 2006). Als lebensgefährliche Folgen wurden fernerhin kardiale Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern beschrieben (Mollison 1994). Essentielle Substanzen wie zum Beispiel Hormone (Kortikosteroide, Thyroxin), deren Transportproteine und die für die Leberregeneration wichtigen Wachstumsfaktoren (HGF, TGF β 1) werden vielfach aufgrund der mangelnden Selektivität der Plasmaaustauschtherapie akzidentiell mit entfernt (Winikoff, Glassman et al. 1985; Ponikvar, Buturovic et al. 1998; Abe, Kobata et al. 2004). Zwar wird durch Plasmaexchange (PE) eine kurzfristige Korrektur der klinischen Parameter erreicht, jedoch lässt sich kein Einfluss auf die Regeneration von Lebergewebe und auch langfristig keine Prognoseverbesserung von Patienten mit fulminantem Leberversagen nachweisen. Daher kann sie in akutem Leberversagen nur als Überbrückungsmaßnahme bis zur Regeneration der Leber dienen, oder bis ein Spenderorgan verfügbar ist. Über einen längeren Zeitraum wird die Plasmaaustauschtherapie, nicht zuletzt auch wegen der hohen Kosten, die sie verursacht, nicht standardmäßig in der extrakorporalen Leberersatztherapie angewendet (Winikoff, Glassman et al. 1985).

1.3.3 Molecular Adsorbent Recirculating System

Das Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)-Verfahren versucht, durch eine Kombination von Dialyse, Filtration und Adsorption eine optimale Entgiftung zu erzielen (Stange, Ramlow et al. 1993). Das Patientenblut wird gegen eine 20 %ige Albuminlösung

dialysiert. Dabei treten die albumingebundenen Toxine mitsamt ihrem Trägerprotein an die Membran heran, lösen sich vom Albumin, diffundieren durch die Poren der Membran und binden an das Albumin im Dialysatkreislauf. Die Membran ist mit einem *cut off* von < 50.000 Dalton für Albumin selbst undurchlässig. Das Dialysatalbumin wird in einem sich anschließenden Kreislauf über einen weiteren Dialysator und zwei Adsorbersäulen (ein Aktivkohlefilter und ein Anionenaustauscher) geleitet, gereinigt und somit regeneriert. Der Aktivkohlefilter dient dabei in erster Linie der Entfernung lipophiler Toxine, wohingegen der Anionenaustauscher hauptsächlich Bilirubin bindet und es somit aus dem Dialysatkreislauf entfernt (Evenepoel, Maes et al. 2003). Über einen Parallelkreislauf erfolgt die Dialyse des Albuminkreislaufes gegen eine Bicarbonatlösung, um die Entfernung wasserlöslicher kleinmolekularer Substanzen und einen ausgeglichenen Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt zu gewährleisten (Stange, Mitzner et al. 1993). MARS hat sich im klinischen Alltag als gängiges Leberunterstützungsverfahren etabliert und wurde bisher mehr als 30.000 Mal an über 8000 Patienten durchgeführt. Es zeigt eine zufriedenstellende Effektivität bei der selektiven Entfernung von sowohl wasserlöslichen als auch albumingebundenen Toxinen aus dem Blut von Patienten im Leberversagen (Mitzner, Stange et al. 2001; Mitzner, Stange et al. 2009).

Konzeptionelle Unzulänglichkeiten des MARS-Verfahrens begründen sich in den Bindungseigenschaften der albumingebundenen Toxine. Durch die enge Bindung an das Trägerprotein Albumin ist die Entgiftungskapazität dieser Substanzen limitiert. Bilirubin, als ein Vertreter der albumingebundenen Toxine, bindet hauptsächlich über nicht-kovalente Van der Waals-Kräfte aber zu einem Teil auch kovalent und damit fest an das Trägermolekül Albumin (Evenepoel, Maes et al. 2003). Durch die Undurchlässigkeit der Membran für Albumin und den fehlenden direkten Kontakt der kovalent gebundenen Toxine aus dem Blut zum Dialysatalbumin, bleibt gleichwohl die transmembrane Passage der Toxine durch die Membran der limitierende Faktor für die Entfernung der proteingebundenen Toxine (PBT) aus dem Blut. Nur der freie Anteil der PBT kann mittels Diffusion durch die Membran wandern. Dieser variiert jedoch in Abhängigkeit von dem Verhältnis der absoluten Toxinmenge zu vorhandenen Trägermolekülen (z.B. Albumin), der Affinität zum Trägermolekül und von der Interaktion mit anderen PBT.

Ein weiteres Problem stellen Sättigungsphänomene der eingebauten Adsorbersäulen dar. In Studien ließ sich aufgrund mangelnder Adsorptionskapazitäten der Filter ein rapider Abfall der Bilirubinclearance bereits kurz nach Beginn der MARS-Therapie verzeichnen. Bedingt durch die unterschiedlichen Albuminbindungsformen und bedingt durch Sättigungsphänomene wird die Effizienz der Detoxifikation im MARS-Verfahren somit bedeutend eingeschränkt. Die Wirksamkeit längerer Therapiezeiten (> 6 Stunden) und eine da-

mit verbundene Effizienzsteigerung des MARS-Verfahrens ist daher fraglich (Evenepoel, Maes et al. 2003; Evenepoel, Laleman et al. 2005).

Trotz der mehrfach belegten effektiven Entfernung toxischer Substanzen aus dem Blut gibt es unterschiedliche Daten bezüglich des Einflusses der MARS-Therapie auf das Überleben der behandelten Patienten. Zwei kontrollierte randomisierte Studien demonstrierten einen signifikanten Überlebensvorteil in der MARS-Gruppe gegenüber Hämodiafiltration (Mitzner, Stange et al. 2000) und gegenüber der Standardbehandlung (Heemann, Treichel et al. 2002). Gegensätzliche Daten lieferte eine Studie aus dem Jahr 2007, in der kein Überlebensvorteil in der MARS-Gruppe gegenüber einer Standardbehandlung nachgewiesen werden konnte (Hassanein, Tofteng et al. 2007). Eine aktuelle Studie randomisierte 189 Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen in eine MARS-Gruppe und eine Gruppe, die der Standardtherapie unterzogen wurde. Die MARS-Therapie lieferte auch hier keinen signifikanten Überlebensvorteil (Banares, Nevens et al. 2010; Banares, Nevens et al. 2010; Stauber 2010).

1.3.4 Selective Plasma Exchange Therapy

Das Selective Plasma Exchange Therapy (SEPET)-Verfahren basiert auf dem Prinzip, nicht wie bei der PE das ganze, sondern nur einen Teil des mit giftigen Substanzen beladenen Plasmas auszutauschen. Hierbei wird das Patientenblut über eine Membran mit einer definierten Porengröße (*cut off* ~ 100.000 Dalton) ultrafiltriert und somit selektiv gereinigt. Die Menge an filtriertem und verworfenem Plasma ist begrenzt und wird im Anschluss durch Elektrolytlösung, FFP und/oder humane Albuminlösung ersetzt. Die Membran wird idealerweise so gewählt, dass sie frei durchgängig für kleinmolekulare Toxine (Ammoniak, Harnstoff, Aminosäuren), jedoch nicht durchlässig für großmolekulare Substanzen wie Immunglobuline oder Komplementfaktoren ist und der Verlust mittelgroßer Substanzen wie Albumin, HGF und ATIII begrenzt und für den Organismus tolerabel bleibt. Das System ist kompatibel mit allen handelsüblichen Nierendialysemaschinen und/oder Plasmapheresesystemen, die über einen Filtereinsatz verfügen. In Studien an Schweinen mit induziertem fulminanten Leberversagen (Ho, Fan et al. 2002; Rozga, Umehara et al. 2006) konnte mittels SEPET eine effektive Entfernung einiger im Leberversagen anfallenden Toxine (Ammoniak, aromatische Aminosäuren), Entzündungsmediatoren (IL-6, TNFalpha) und Inhibitoren der hepatischen Regeneration mit einer konsekutiven Verbesserung des hämodynamischen Status, der Leberfunktion und der Leberregeneration bei gleichzeitig limitiertem Verlust an essentiellen Substanzen wie Albumin, Immunglobulinen und HGF erzielt werden. Die Überlebensrate der mit SEPET behandelten Schweine lag signifikant über der Kontrollgruppe. Eine Entfernung von albumingebunde-

nen Toxinen – insbesondere Bilirubin – fand jedoch nur in begrenztem Umfang statt. Mit einer Ultrafiltratflussrate von max. 400-600 ml/h war eine effektive Entgiftung auch der wasserlöslichen Substanzen Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff nur eingeschränkt möglich und erforderte im Regelfall eine anschließende Hämodialyse (Mori, Eguchi et al. 2002; Nakae, Igarashi et al. 2007; Nakae, Igarashi et al. 2008).

1.3.5 Prometheus

Das 1999 von Falkenhagen et al. eingeführte Prometheussystem versucht, durch eine Kombination aus Adsorption und Diffusion eine selektive Entgiftung von im Leberversagen anfallenden Toxinen zu erzielen. Das Verfahren kombiniert eine Methode zur Entfernung albumingebundener Toxine (FPSA – *fractionated plasma separation and adsorption*) mit *high-flux* Hämodialyse zur größtmöglichen Elimination sowohl der PBT als auch der wasserlöslichen Toxine (Falkenhagen, Strobl et al. 1999). Mittels eines Albumindialysators (*cut off* ~ 250.000 Dalton) werden das Albumin und damit auch die albumingebundenen Toxine vom restlichen Blut getrennt. In einem anschließenden Kreislauf wird das Albumin über zwei Adsorbersäulen geleitet, wobei die gebundenen Toxine durch direkten Kontakt mit dem hochaffinen Adsorptionsmaterial vom Albumin gelöst und an die Adsorber gebunden werden. Das gereinigte Albumin wird dem Patienten wieder zugeführt. Anschließend wird das Patientenblut über einen *high-flux* Dialysator dialysiert, um die wasserlöslichen Toxine zu entfernen (Rifai, Ernst et al. 2003). In Studien konnte, verglichen mit dem MARS-Verfahren, für das Prometheus-Verfahren eine größere Effektivität bezüglich der Entfernung der meisten albumingebundenen und wasserlöslichen Substanzen aus dem Blut festgestellt werden (Evenepoel, Laleman et al. 2005).

In der Literatur sind diverse Einschränkungen bezüglich Effektivität und Sicherheit des Prometheussystems aufgeführt. So konnte mehrfach ein Abfall des Serumalbumins unter Anwendung des Prometheusverfahrens nachgewiesen werden (Evenepoel, Laleman et al. 2005; Santoro, Faenza et al. 2006; Krisper and Stauber 2007). Dieser Effekt wird unter anderem auf eine Retention von Albumin im Sekundärkreislauf des Gerätesystems zurückgeführt. Der Albuminverlust spiegelt sich im Verlauf der Therapie in einem Abfall des mittleren arteriellen Drucks unter Prometheustherapie wider. In vergleichenden Studien zwischen MARS und Prometheus war zu beobachten, dass Prometheus zu einem Abfall des MAP führt, wohingegen MARS eine Stabilisierung und sogar Steigerung des MAP sowie des systemischen Gefäßwiderstandes erzielen konnte (Laleman, Wilmer et al. 2006). Diese Stabilisierung der hämodynamischen Situation unter MARS-Therapie ist vermutlich auf eine Erniedrigung der Serumkonzentrationen von Renin, Aldosteron und anderen vasoaktiven Substanzen zurückzuführen. Des Weiteren lässt sich unter der Be-

handlung mit Prometheus eine verlängerte Prothrombinzeit beobachten. Ob dies auf ein Fortschreiten der bestehenden Grunderkrankung oder auf einen funktionsbedingten Verlust an Gerinnungsfaktoren im Prometheussystem zurückzuführen ist, bleibt noch Gegenstand der derzeitigen Forschung (Evenepoel, Laleman et al. 2006). In einer weiteren Studie aus Belgien wird zudem ein Fall einer kritischen Thrombozytopenie unter Prometheustherapie beschrieben (Laleman, Wilmer et al. 2006). Wie alle auf dem Mechanismus der Adsorption beruhenden Entgiftungsverfahren hat auch das Prometheussystem, aufgrund der limitierten Adsorptionskapazität der eingebauten Adsorber, eine eingeschränkte Effektivität hinsichtlich der Entfernung toxischer Substanzen aus dem Blut. Somit ist auch diesem Verfahren im Hinblick auf ihre therapeutische Wirksamkeit Grenzen gesetzt (Rozga 2006).

Ähnlich wie für das MARS-Verfahren hat eine jüngst durchgeführte Studie trotz günstiger Entgiftungseigenschaften des Prometheussystems keinen eindeutigen klinischen Nutzen bestätigen können. In der kontrollierten randomisierten HELIOS-Studie zeigte sich für Prometheus in Kombination mit Standardtherapie kein genereller Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Standardtherapie. Allerdings konnte für einzelne Subgruppen, besonders für schwer erkrankte Patienten mit fortgeschrittenem Leber- und Nierenversagen, ein Vorteil hinsichtlich der Überlebensdauer nachgewiesen werden (Rifai, Kribben A et al. 2010; Rifai, Kribben A et al. 2010; Stauber 2010).

1.4 Ziel der Arbeit

Die Entwicklung von Leberunterstützungsverfahren für Patienten im Leberversagen zeigte in den letzten Jahren deutliche Fortschritte. Durch unterschiedliche Therapieverfahren konnte eine zunehmende Entgiftungsleistung für wasserlösliche und albumingebundene Substanzen erreicht und ein wertvoller Beitrag zur Verbesserung der Leberregeneration beziehungsweise zur zeitlichen Überbrückung bis zur Lebertransplantation geleistet werden. Alle Systeme weisen jedoch Mängel hinsichtlich Kosten, Effektivität und/oder mangelnder Selektivität bei der Blutentgiftung auf. Die Therapie mit den beiden gebräuchlichsten Leberersatzverfahren MARS und Prometheus führt zu deutlich niedrigeren Plasmaspiegeln der im Leberversagen anfallenden Toxine, hat aber nach neuesten Erkenntnissen keinen ausschlaggebenden Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten im Leberversagen (Banares, Nevens et al. 2010; Rifai, Kribben A et al. 2010). Die Entwicklung anderer, moderner Entgiftungsverfahren ist daher von großer Bedeutung, um in naher Zukunft die Heilungsraten leberinsuffizienter Patienten zu verbessern und ihre Überlebenschancen zu erhöhen.

Alternative Ansätze der Leberersatztherapie beschäftigen sich mit einer Kombination aus Plasmaaustausch und Hämodialyse (Ponikvar, Buturovic et al. 1998) oder dem selektiven Plasmaaustausch (SEPET) (Ho, Fan et al. 2002; Rozga, Umehara et al. 2006). Diese Verfahren zeigen trotz einiger konzeptioneller Verbesserungsmöglichkeiten durchaus vielversprechende Ansätze. Einzelne Fallstudien berichten über den erfolgreichen Einsatz von selektivem Plasmaaustausch und Hämodiafiltration bei Patienten in akutem Leberversagen (Mori, Eguchi et al. 2002; Nakae, Igarashi et al. 2007; Nakae, Igarashi et al. 2008), jedoch fehlen zu diesem Verfahren breiter angelegte Studien mit genauen Daten bezüglich der Konzentrationsverläufe verschiedener albumingebundener und wasserlöslicher Substanzen über einen längeren Zeitraum.

Diese Arbeit ist eine Weiterentwicklung dessen und beruht auf der Hypothese, durch eine Kombination aus selektivem Plasmaaustausch über offenporige Membranen mit paralleler Hämodialyse ein Entgiftungsverfahren mit hoher Entgiftungseffektivität und ausreichender Selektivität zu erhalten. Dies soll durch eine Kombination aus Filtrationsvorgängen während des selektiven Plasmaaustausches und Diffusionsvorgängen während der Hämodialyse über einen Zeitraum von 24 h geschehen. Dabei wird ein Modell realisiert, bei dem das gesamte Verfahren mit nur einem Filter und einem einfach zu handhabenden Nierenersatzsystem durchgeführt wird, um speziell Aussagen treffen zu können und gleichzeitig umständliche Membran- oder Gerätewechsel zu vermeiden.

Ziel der Arbeit war es daher zu untersuchen, ob sich durch Optimierung von Diffusion und Konvektion während der Hämodiafiltration über offenporige Membranen eine maximal hohe Clearance für wasserlösliche und albumingebundene Toxine bei gleichzeitig minimalem Albuminverlust erreichen lässt.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- Gibt es einen Unterschied bezüglich der Clearance von albumingebundenen und wasserlöslichen Substanzen zwischen marktüblichen *high-flux* Membranen (Siebkoeffizient für Albumin zwischen 0,01 und 0,2) und offenporigen Membranen (Siebkoeffizient für Albumin zwischen 0,35 und 0,5)?
- Wie verhält sich die Clearance albumingebundener Stoffe während der Hämodiafiltration im Vergleich zur Hämodialyse unter Verwendung offenporiger Membranen?
- Wie verhält sich die Clearance wasserlöslicher Stoffe während der Hämodiafiltration im Vergleich zur Hämodialyse unter Verwendung offenporiger Membranen?
- Wie verhalten sich die Konzentrationsverläufe von Albumin während der Hämodiafiltration im Vergleich zur Hämodialyse unter Verwendung offenporiger Membranen im Zweikompartmentmodell (Szyszkowitz 2008)?
- Haben steigende Dialysatflussraten während der Hämodialyse einen Einfluss auf die Clearance von albumingebundenen Stoffen und wasserlöslichen Stoffen unter Verwendung offenporiger Membranen?
- Wie ist die Entgiftungskapazität des Modells im Vergleich mit bereits etablierten Leberersatzverfahren zu bewerten?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Vorbereitung der Versuche

Für die geplanten Versuche wurde das von T. Szyszkowitz entwickelte Zweikompartmentmodell zur Anwendung gebracht (Szyszkowitz 2008). Das erste Kompartiment, bestehend aus 1 l zirkulierender Plasmalösung, repräsentierte den intravasalen Raum eines Patientenblutkreislaufes. Das zweite Kompartiment sollte den extravasalen Raum widerspiegeln, aus dem unter physiologischen und vor allem unter pathologischen Bedingungen Toxine in den intravasalen Raum nachströmen. Es bestand aus einem zweiten Toxingemisch, das über einen Infusomaten mit einer kontinuierlichen Zudosierungsrate dem Patientenkreislauf zugeführt wurde und ermöglichte eine realitätsnahe Darstellung der Verhältnisse im menschlichen Organismus. Zur Ermittlung der Nachdosierungsraten wurden bei der Entwicklung des Zweikompartmentmodells Literaturangaben und Entfernungsraten früherer MARS-Versuche herangezogen (Szyszkowitz 2008).

2.1.1 Herstellung des Patientenmodells

Für die geplanten Versuche war die Zubereitung des Patientenmodells (Stammlösung 1) erforderlich. Diese Lösung sollte den Blutkreislauf eines Patienten im Leberversagen repräsentieren. Tab. 1 gibt einen Überblick über die dafür verwendeten Modelltoxine in definierten Ausgangskonzentrationen.

Tab. 1: Modelltoxine mit den jeweiligen Konzentrationen für die Herstellung der Plasmalösung (1000 ml) für das Patientenmodell (Stammlösung 1).

Substanz	Konzentration [mg/l]
Ammoniak	53
Bilirubin konjugiert	100
Bilirubin unkonjugiert	100
Bromosulfophthalein	200
Chenodesoxycholsäure	400
Harnstoff	1800
Kreatinin	100

Nach exaktem Abwiegen mit der Präzisionswaage wurden die jeweiligen Substanzen in getrennten Bechergläsern mit je 20 ml 0,1 molarer Natronlauge versetzt und mit Hilfe der Magnetrührmaschine gelöst. Anschließend wurden sie zusammen mit 90 ml Human Serum Albumin (20 %ig, salzarm, Behring) in ein großes Becherglas gegeben und auf der Magnetrührmaschine auf pH 7,4 titriert. Die Zugabe der für die Titration verwendeten Essigsäure (100 %ig) erfolgte in kleinen Schritten mittels der Eppendorf-Pipettierhilfe. Am Versuchstag wurde Stammlösung 1 mit 200 ml 20 %iger Albuminlösung und 530 ml humanem Plasma auf 1000 ml aufgefüllt und zur Antikoagulation mit 2 IE Heparin/ml Plasma versetzt.

2.1.2 Herstellung der Infusomatenlösung

Die Infusomatenlösung (Stammlösung 2) simulierte den endogenen Toxinzustrom aus den menschlichen Zellen ins Blut und wurde kontinuierlich über einen Applikator dem Kreislaufsystem hinzugegeben. Sie enthielt folgende Substanzen in nachstehenden Konzentrationen:

Tab. 2: Modelltoxine mit den jeweiligen Konzentrationen für die Herstellung von 1000 ml Infusomatenlösung (Stammlösung 2).

Substanz	Konzentration [mg/l]
Ammoniak	1351,35
Bilirubin konjugiert	50
Bilirubin unkonjugiert	50
Bromosulfophthalein	500
Chenodesoxycholsäure	500
Harnstoff	80240
Kreatinin	2500

Die Substanzen für das Infusomatmedium wurden je in getrennten Bechergläsern mit der Präzisionswaage abgewogen. 150 ml 0,1 molarer Natronlauge wurden dafür gleichmäßig auf die Bechergläser verteilt und die Substanzen auf dem Magnetrührgerät gelöst. Die gelösten Substanzen wurden mit 50 ml Human Serum Albumin (20 %ig, salzarm, Behring) in einem großen Becherglas verdünnt, so dass 200 ml Infusomatenlösung mit einer Albu-

minkonzentration von 5 % entstanden. Anschließend erfolgte die Titration mit Essigsäure (100 %) auf einen physiologischen pH von 7,4.

Diese Beschreibung bezieht sich auf eine Versuchsdauer von 2 h. Bei einer Zudosierungsrate von 90 ml/h entspricht das einer Menge von 200 ml Infusomatenlösung. Für eine Versuchsdauer von 24 h mussten bei gleichbleibender Zudosierungsrate dementsprechend größere Mengen des Infusomatenmediums hergestellt werden.

2.1.3 Herstellung der Substitut- und der Dialysatlösung

Als Substitutatlösung für die sechsstündige Filtration bzw. als Dialysatlösung für die anschließende Dialyse der Versuchsreihen über 24 Stunden wurde eine Bikarbonatlösung verwendet. Dieses Bikarbonatdialysat ($K^+ = 4,00 \text{ mmol/l}$, $Ca^{2+} = 1,75 \text{ mmol/l}$) wurde mit der Dialysemaschine multiFiltrate (Fresenius Medical Care AG) hergestellt.

2.1.4 Herstellung der Heparinlösung

Für die 24-stündigen Versuchsreihen wurden jeweils 24 ml Natriumchloridlösung (0,9 %ig) mit 200 µl Heparin (25.000 IE/ml) in einer Perfusorspritze (50 ml) verdünnt. So wurden bei einer Flussrate von 1 ml/h ca. 200 IE Heparin/h über einen Perfusor dem Kreislaufsystem zugeführt.

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 Kreislaufsystem und Geräte

Als Grundgerät zur Zirkulation der Patientenlösung und zur Überwachung des Kreislaufsystemes über die 24-stündige Versuchsdauer wurde die Dialysemaschine multiFiltrate (Fresenius Medical Care AG) verwendet.

Folgende Elemente wurden in den Kreislauf integriert:

- Ein Heparinperfusor (Firma Braun), der mit einer Flussrate von 200 IE/h eine kontinuierliche Antikoagulation über die gesamte Versuchsdauer gewährleistete.
- Ein Infusomat (Volumed, Fresenius), über den mit einer Flussrate von 90 ml/h eine kontinuierliche Applikation der Stammlösung 2 in die venöse Tropfkammer des Kreislaufsystemes erfolgte.
- Eine Dialysatormembran (zu den Einzelheiten der für die jeweiligen Versuche verwendeten Membranen siehe Tabelle Tab. 3).

Im geschlossenen Kreislaufsystem rezirkulierte 1 Liter der mit Toxinen angereicherten Patientenlösung (Stammlösung 1) mit einer konstanten Flussrate von 250 ml/min, angetrieben durch den Fresenius Hämodialysator multiFiltrate. Der in die venöse Tropfkammer eingeschaltete Infusomat lieferte mit einer Rate von 90 ml/h eine kontinuierliche Zudosierung von Toxinen aus Stammlösung 2 in das Kreislaufsystem. Die konstante Applikation von Heparin erfolgte über einen Heparinperfusor, der über ein am arteriellen Schenkel vorhandenes Verbindungsstück dem Kreislauf angeschlossen war. Am Substitutzulauf wurde ein 3-Wege-Hahn integriert, der es erlaubte, zwischen Filtrations- und Dialysemodus zu wechseln. So konnte unter Filtrationsbedingungen die Substitatlösung als solche postdilutiv in die venöse Tropfkammer, unter Dialysebedingungen jedoch als Dialysatlösung direkt durch den Dialysator geleitet werden, ohne den Versuchsablauf unterbrechen zu müssen (Abb. 1).

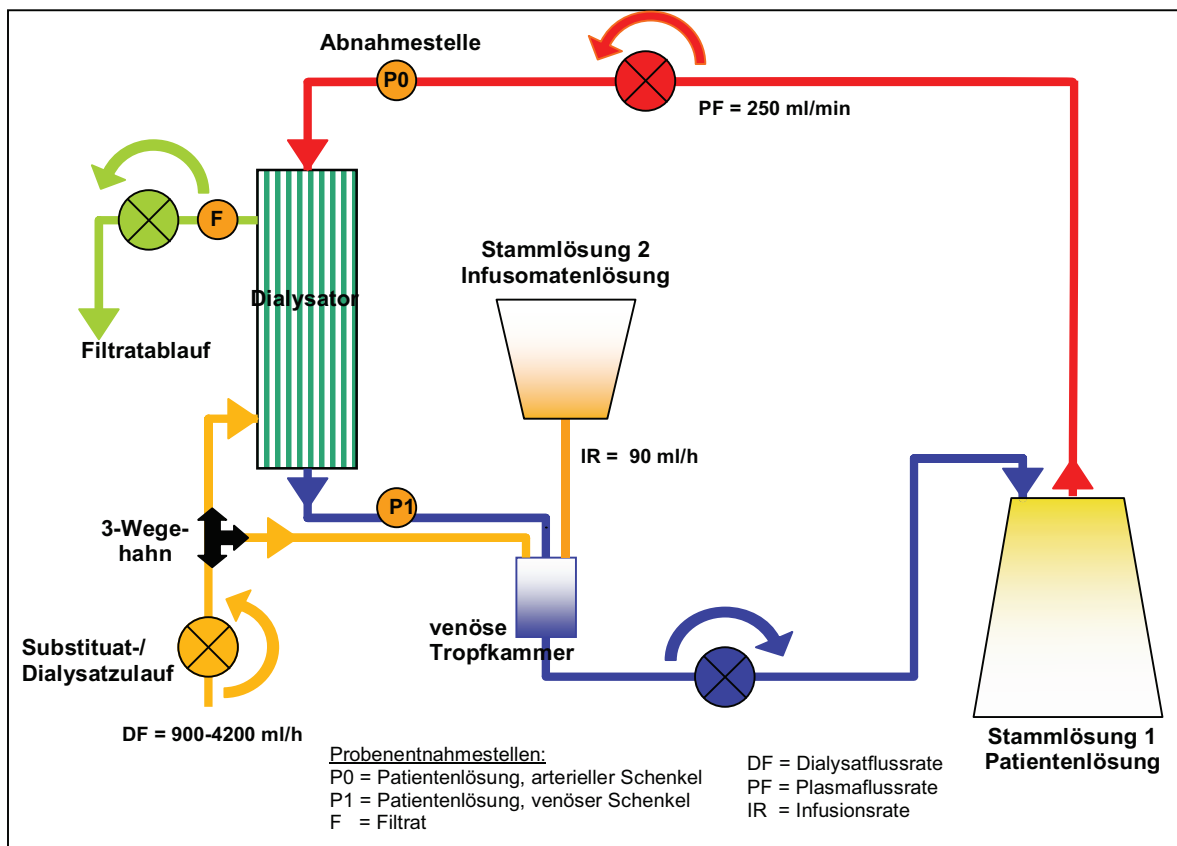


Abb. 1: Schematische Darstellung des Kreislaufmodells (Zweikompartimentmodell) der 24-stündigen in-vitro-Versuchsreihen zur Hämodiafiltration über offene poröse Testmembranen und marktübliche high-flux-Dialysatoren.

2.2.2 Dialysatoren

In dem Verfahren wurden offenporige Membranen und marktübliche *high-flux* Dialysatoren eingesetzt und verglichen. Die für die Versuchsreihen verwendeten Membranen unterschieden sich hinsichtlich ihres *molecular weight cut offs*, ihres Siebkoeffizienten und ihres Materials.

Der *cut off* beschreibt die Trenngrenze, bei der die Membranporen für Moleküle eines bestimmten Molekulargewichtes nicht mehr passierbar sind. Er wird in Dalton angegeben und entspricht laut Vereinbarung dem Molekulargewicht von Stoffen mit einem Siebkoeffizienten von 0,1 (Uchino, Bellomo et al. 2002).

Der Siebkoeffizient gibt die Durchlässigkeit einer Membran gegenüber einer bestimmten Substanz an. Dabei bedeutet 1 = absolute Durchlässigkeit und 0 = Undurchlässigkeit. Tab. 3 gibt einen Überblick über die wichtigsten Unterscheidungskriterien der Dialysatoren.

Tab. 3: Übersicht über die verwendeten offenporigen (Synclear 0.5 und Synclear 0.35) und marktüblichen *high-flux* Membranen (Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80) mit ihren Filtrations- und Materialeigenschaften.

Membran	Hersteller	Siebkoeffizient für Albumin (Herstellerangaben)	Oberfläche	Material
Synclear 0.5	Membrana	0.5	1,7 m ²	Polyethersulfon
Synclear 0.35	Membrana	0.35	1,7 m ²	Polyethersulfon
Purema 0.2	Toray	0.2	1,7 m ²	Polyethersulfon
TS-1,8UL	Membrana	< 0.05	1,8 m ²	Polysulfon
HF80	Fresenius	< 0.01	1,7 m ²	Polysulfon

2.3 Versuchsdurchführung

2.3.1 Vorbereitungen

Zunächst erfolgte die Spülung und Befüllung des Kreislaufsystems mit Natriumchloridlösung (0,9 %ig) zur Entfernung von der Dialysatormembran anheftenden Substanzen und eventuell sich im Schlauchsystem befindlichen Rückständen. Gleichzeitig wurde auf diese Weise die sich im Schlauchsystem befindliche Luft entfernt. Nach Ablauf der anschließenden Spülung des Filtratsegments rezirkulierte die Natriumchloridlösung im extrakorporalen Kreislauf.

Sodann erfolgte bei temporärem Stillstand der Pumpen das Anhängen der Patientenlösung (Stammlösung 1) an den Kreislauf. Hierbei wurde zunächst nur der arterielle Schenkel des Schlauchsystems an die Patientenlösung angeschlossen, während der venöse Schenkel in einen Messkolben mündete. Durch kurzzeitiges Einschalten der Dialysemaschine wurde die sich im System befindliche Spülflüssigkeit (250 ml) abgelassen. Im Anschluss daran wurden die Pumpen wieder angehalten und auch das venöse Schlauchende an Stammlösung 1 angeschlossen, so dass ein geschlossener Kreislauf entstand. Des Weiteren erfolgte der Anschuss der Infusomatenlösung über den Infusomaten in die venöse Tropfkammer des Schlauchsystems. Der Infusomat wurde auf eine Flussrate von 90 ml/h eingestellt. Über das in das Fresenius-Schlauchsystem integrierte Verbindungsstück wurde der Heparinperfusor angeschlossen und auf eine Flussrate von 1 ml/h eingestellt.

2.3.2 Versuchsablauf

Die ersten 6 Stunden der jeweiligen 24h-Behandlungen liefen im Hämofiltrationsmodus (CVVHF) bei einem Blutfluss von 250 ml/min und einem Durchsatz von 900 ml/h. Filtriert wurden dementsprechend 990 ml/h (900 ml/h Substitut plus 90 ml/h Stammlösung 2).

Nach 6 Stunden erfolgte der Wechsel zum Hämodialysemodus (CVVHD) durch Umschaltung der in den Kreislauf integrierten 3-Wege-Hähne (Abb. 1), so dass das Substitut nicht mehr als solches in die venöse Tropfkammer geleitet, sondern als Dialysat verwendet wurde. Bei konstantem Blutfluss von 250 ml/min wurde der Dialysatdurchsatz schrittweise alle drei Stunden bis zu einem Maximalfluss von 4200 ml/h erhöht (Tab. 4).

Es wurden sowohl für die zu testenden Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 als auch für die marktüblichen *high-flux* Membranen jeweils drei 24-stündige Versuchsreihen angesetzt (Tab. 5).

Tab. 4: Übersicht über die einzelnen Parameter der Versuchsdurchführung. CVVHF = kontinuierliche venovenöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse.

Zeitintervall [h]	0-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Durchsatz [ml/h]	900	900	1200	2400	3600	4200	4200
Modus	CVVHF	I----- CVVHD -----I					
Entzug [ml/h]	90						
Blutfluss [ml/min]	250						

2.3.3 Probenentnahmen und Probenbehandlung

An den Probenentnahmepunkten (P0 = Patientenlösung, arterieller Schenkel, P1 = Patientenlösung, venöser Schenkel und F = Filtratablauf, siehe auch Abb. 1) wurden zu den Entnahmezeitpunkten jeweils 2 ml der Lösung aus dem Kreislaufsystem für die Laboranalyse der Substanzen entnommen und auf je zwei Eppendorfröhrchen verteilt.

Die Lagerung der entnommenen Proben erfolgte in Eppendorfröhrchen, die bis zur Messung bei -30 °C verwahrt wurden.

Tab. 5: Übersicht über die Versuchsreihen der offenporigen Testmembranen (Synclear 0.5 und Synclear 0.35) und der marktüblichen *high-flux* Membranen (Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80) mit Angabe der Probenentnahmezeitpunkte der 24-stündigen Versuchsreihen.

Versuchsreihe	Membran		Probenentnahmezeitpunkte in min (h)
1.1	Testmembran 1	Synclear 0.5	0, 10, 30, 60 (1), 120 (2), 180 (3), 240 (4), 300 (5), 360 (6), 390 (6,5), 540 (9), 570 (9,5), 720 (12), 750 (12,5), 900 (15), 930 (15,5), 1080 (18), 1110 (18,5), 1260 (21), 1440 (24)
1.2		Synclear 0.5	
1.3		Synclear 0.5	
2.1	Testmembran 2	Synclear 0.35	
2.2		Synclear 0.35	
2.3		Synclear 0.35	
3.1	marktübliche <i>high-flux</i> Membranen	Purema 0.2	
3.2		TS-1,8UL	
3.3		HF80	

2.3.4 Biochemische Analysen

Die Substanzanalyse der entnommenen Proben (Albumin, Ammoniak, Bilirubin, Bromosulfophthalein, Gallensäure, Harnstoff und Kreatinin) erfolgte durch den Analysenautomat Cobas Mira Plus (ABX International, France) im Labor des „Center for Extracorporeal Organ Support“ (CEOS) der Universität Rostock. Die Analysen erfolgten mittels photometrischer Messung.

Die Bestimmung von Albumin erfolgte nach der Methode von Doumas mittels Bromocresolgrün, das mit Albumin bei einem pH von 4,2 einen Komplex bildet. Die Farbintensität ist hierbei direkt proportional der Albuminkonzentration (Doumas, Watson et al. 1971). Ammoniak wird mit α -Ketoglutarat und NADPH in einer enzymatischen Reaktion durch die Glutamatdehydrogenase zu L-Glutamat, NADP^+ und H_2O umgewandelt und der Abfall von NADPH photometrisch bestimmt (Humphries, Melnychuk et al. 1979).

Bei der Analyse des Bilirubins wurde die Methode von Jendrassik und Gróf verwendet. Dabei wird das konjugierte, also „direkte“ Bilirubin mit diazotierter p-Aminobenzolsulfonsäure gespalten. Das Spaltprodukt, ein Azofarbstoff, färbt sich in neutraler Lösung rot, in alkalischer Lösung blau. Die sich verändernden Absorptionsmaxima werden photometrisch bestimmt (Thomas 2000). Nichtglucuronidiertes Bilirubin wird, mit Ausnahme des kovalent gebundenen Bilirubins (δ -Bilirubin), mittels Koffeinbenzoatlösung aus der Albuminlösung freigesetzt. Mit dem oben genannten Verfahren wird anschließend die Gesamtbilirubinkonzentration gemessen und durch Subtraktion des konjugierten Bilirubins die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins ermittelt (Mori 1978).

Bromosulfophthalein wurde nach der Methode von Seligson bestimmt (Seligson, Marino et al. 1957). BSP ist ein Farbstoff, der im alkalischen Milieu violett und im sauren Milieu farblos erscheint. Die Farbintensitätsänderung beim pH-Umschlag vom Alkalischen ins Saure ist direkt proportional der Konzentration.

Die Bestimmung von Gallensäure erfolgte enzymatisch nach der Methode von Mashige. Hierbei werden 3- α -Hydroxy-Gallensäuren durch das Enzym 3- α -Hydroxy-Steroiddehydrogenase zu den jeweiligen 3-Keto-Derivaten umgewandelt. Dabei wird NAD^+ zu NADH umgesetzt, welches mit Nitrotetrazolium-Blau zu einem blauen Formazan-Derivat reagiert und bei einer Wellenlänge von 540 nm gemessen werden kann (Turley 1978).

Harnstoff wird zusammen mit H_2O durch das Enzym Urease zu Ammoniumionen (NH_4^+) und Bicarbonat (HCO_3^-) umgesetzt. In einer weiteren Reaktion reagieren dann die Ammoniumionen mit α -Ketoglutarat und NADH durch die Glutamatdehydrogenase zu L-Glutamat und NAD^+ , welches photometrisch bestimmt werden kann (Burtis 2005).

Zur Bestimmung des Kreatinins wurde die Jaffé-Methode verwendet. Hierbei bildet Kreatinin mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung einen gelb-orangen Komplex, der photometrisch gemessen werden kann (Burtis 2005).

2.4 Datenverarbeitung und Statistik

Die elektronische Datenverarbeitung sowie die Darstellung der Diagramme erfolgte in dem Programm Sigma Plot 10.0. Für die statistische Auswertung wurden die Programme Sigma Plot 10.0 und SAS 9.2 verwendet.

Für die Analyse des zeitlichen Verlaufes (Konzentrationsunterschiede unter Verwendung einer Membran über 24 h Versuchsdauer), etwaiger Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (0.5-Membranen, 0.35-Membranen und marktübliche *high-flux* Membranen), sowie Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahlen die nichtparametrische ANOVA-Typ-Statistik für longitudinale Daten nach Brunner et al. verwendet (Brunner 2002). Die statistische Auswertung der Dialysatflussratenerhöhung erfolgte anhand des gepaarten t-Tests. Verglichen wurden dabei die einzelnen Dialysatflussraten untereinander innerhalb der Versuchsreihe einer jeweiligen Membran. Ein P-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen wurde zudem die kumulative Clearance berechnet. Die Clearance ist definiert als diejenige Plasmamenge, die pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz vollständig befreit wird. Die Ermittlung der kumulativen Clearance ermöglicht eine quantitative und realitätsnahe Darstellung der Entgiftungskapazität einer Membran für eine Substanz über ein definiertes Zeitintervall. In ihre Berechnung gehen die Konzentrationsverläufe von Leerversuchen (Patientenmodell mit Zudosierung, ohne Entgiftung) und die Konzentrationsverläufe der für die jeweiligen Membranen durchgeführten Standardversuche (Patientenmodell mit Zudosierung und Entgiftung) ein (Abb. 3).

Um eine möglichst hohe Genauigkeit der Leerwerte für die Berechnung der kumulativen Clearance zu erzielen, wurden für alle gemessenen Substanzen die zugehörigen Regressionen errechnet. Aus den durchgeführten Leerversuchen ergaben sich Konzentrations-Zeit-Verläufe der jeweiligen Substanzen über sechs Stunden, anhand derer mit folgender Formel die zugehörige Regression ermittelt wurde:

$$f(t) = y_0 + a \times e^{(-b \times t)} + c \times t$$

Formel 1: Formel zur Regressionsberechnung der albumingebundenen und wasserlöslichen Substanzen aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen der Leerversuche.

Aus den Regressionsgeraden konnten somit die entsprechenden Konzentrations-Zeit-Werte der einzelnen Substanzen über 24 h abgeleitet und in die Formel zur Berechnung der kumulativen Clearance einbezogen werden (Abb. 2).

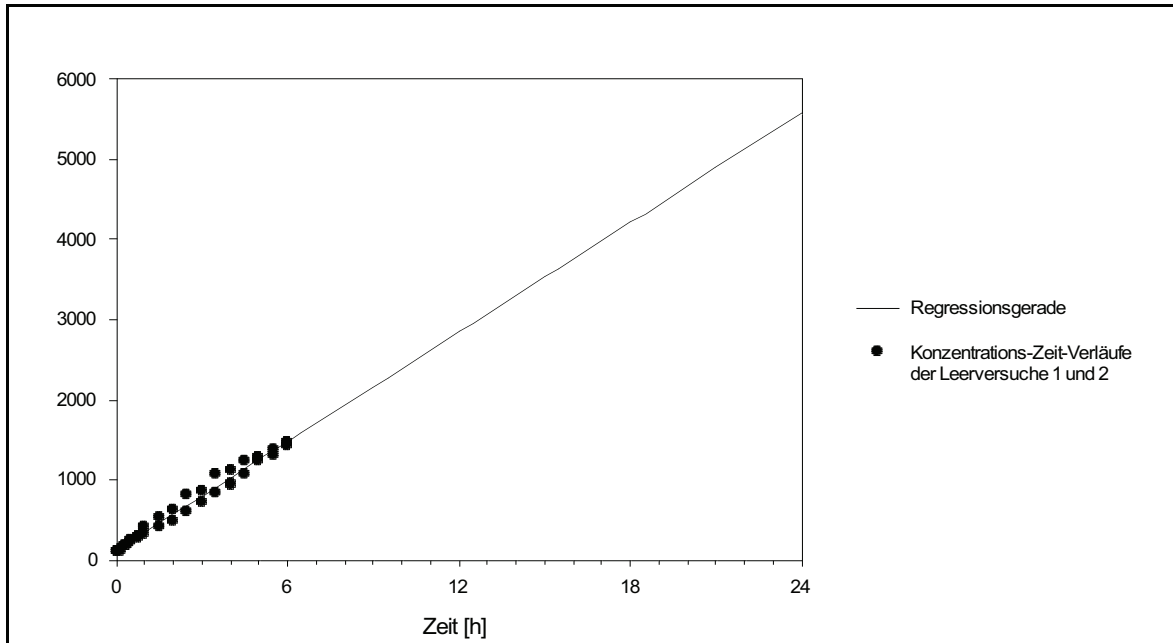


Abb. 2: Darstellung der gemessenen Konzentrations-Zeit-Verläufe zweier Leerversuche über 24 h mit entsprechender rechnerisch ermittelter Regressionsgeraden am Beispiel von Harnstoff.

Unter Bezugnahme auf die Konzentrationswerte aus den ermittelten Regressionen wurde anschließend folgende Formel für die Berechnung der kumulativen Clearance über einen definierten Zeitabschnitt verwendet:

$$\text{Kumulative Clearance [ml/min]} = \frac{c_{t1} - c_{Ft2}}{c_{t1}} \times \frac{V}{t_2 - t_1}$$

Formel 2: Formel zur Berechnung der kumulativen Clearance.

C_{t1} = Konzentration zum Zeitpunkt t_1 der Standardversuche

V = Volumen

t_1 = Zeitpunkt t_1

t_2 = Zeitpunkt t_2

C_{Ft2} = Konzentration zum Zeitpunkt t_2 der Standardversuche mit Abzug der zu diesem Zeitpunkt schon zugeführten Nachdosierungsmenge [%].

Die Konzentration zum Zeitpunkt t_2 der Standardversuche mit Abzug der zu diesem Zeitpunkt schon zugeführten Nachdosierungsmenge wurde mit folgender Formel ermittelt:

$$C_{Ft2} = C_{t2} - C_{\text{Leer } t2} + C_{\text{Leer } t1}$$

Formel 3: Formel zur Berechnung der jeweiligen Konzentration zum Zeitpunkt t_2 der Standardversuche mit Abzug der zu diesem Zeitpunkt schon zugeführten Nachdosierungsmenge [%].

C_{t2} = Konzentration zum Zeitpunkt t_2 der Standardversuche

$C_{\text{Leer } t2}$ = Konzentration zum Zeitpunkt t_2 der Leerversuchsregression

$C_{\text{Leer } t1}$ = Konzentration zum Zeitpunkt t_1 der Leerversuchsregression

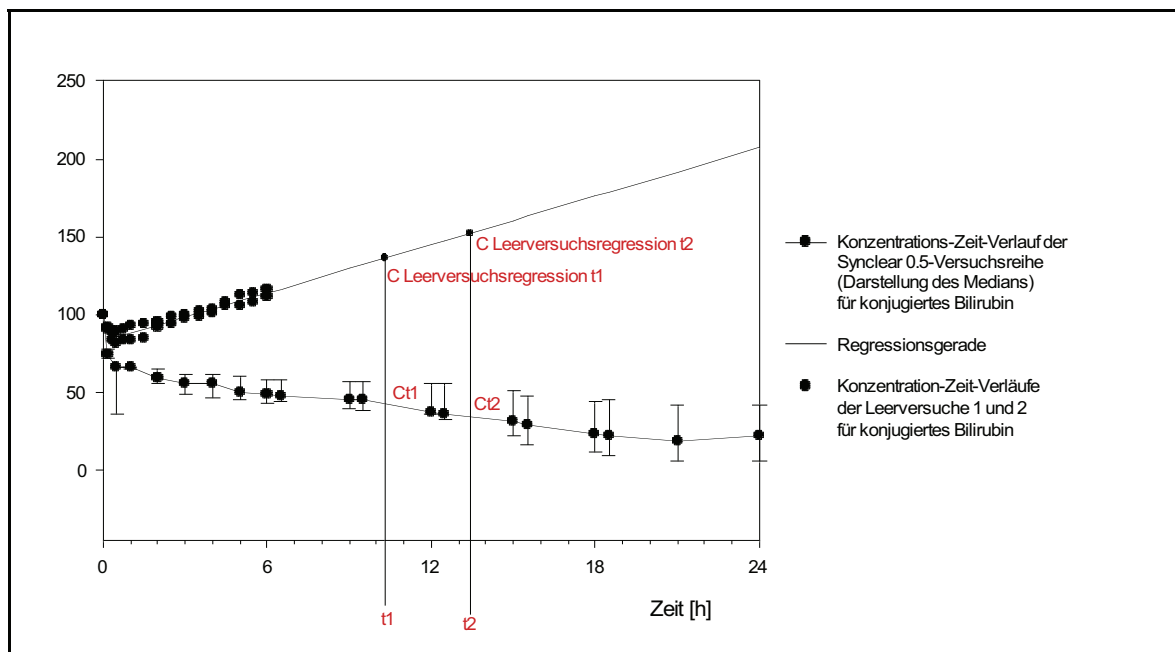


Abb. 3: Darstellung der aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen zweier 6-stündiger Leerversuche rechnerisch ermittelten Regressionsgeraden und des Konzentrations-Zeit-Verlaufes der 24-stündigen Synclear 0.5-Versuchsreihe (Darstellung des Medianwertes) am Beispiel von konjugiertem Bilirubin.

Abb. 3 stellt eine Übersicht über die Berechnung der Clearance am Beispiel von konjugiertem Bilirubin dar, in die die Konzentrationsverläufe der Leerversuche (Patientenmodell mit Zudosierung, ohne Entgiftung) und die Konzentrationsverläufe der für die jeweiligen Membranen durchgeführten Standardversuche (Patientenmodell mit Zudosierung und Entgiftung) eingehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Darstellung der Regressionen

3.1.1 Wasserlösliche Substanzen

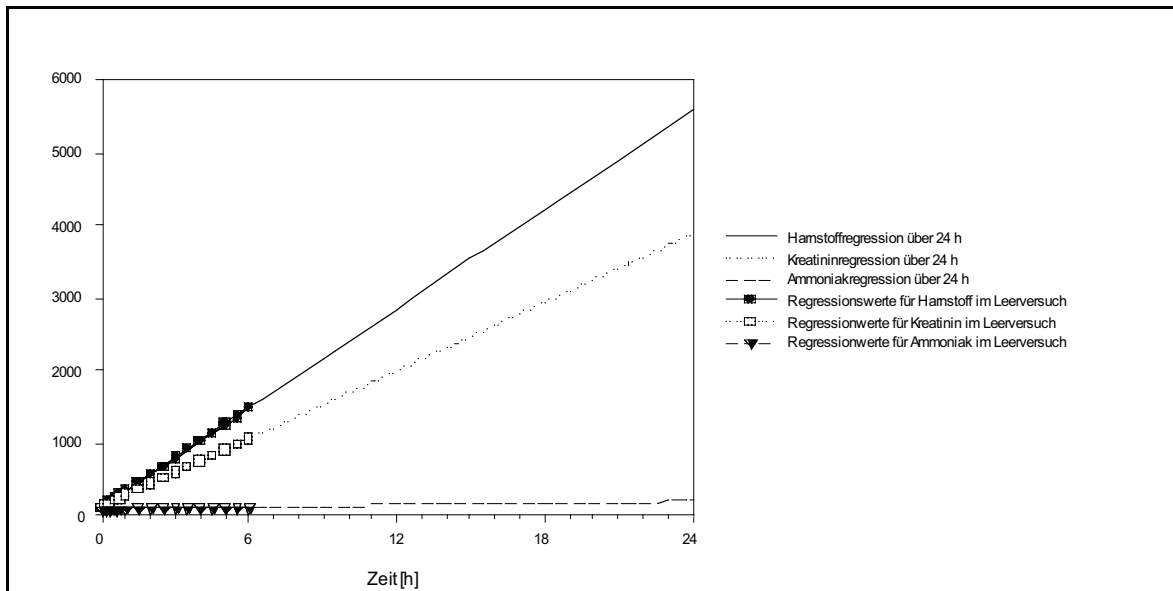


Abb. 4: Darstellung der aus den Konzentrationsverläufen zweier 6-stündiger Leerversuche berechneten Regressionsgeraden für die wasserlöslichen Substanzen Harnstoff, Kreatinin und Ammoniak über 24 h.

Die aus den Leerversuchswerten ermittelte Regression für Harnstoff ergab den steilsten Verlauf im Vergleich aller gemessenen wasserlöslichen Substanzen (Abb. 4). Im Patientenmodell, das im Leerversuch einer kontinuierlichen Zudosierung wasserlöslicher und albumingebundener Substanzen ohne Entgiftungsverfahren unterlag, zeigte die Harnstoffregression einen Anstieg der Konzentration auf über 5000 % nach 24 h, bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration. Für den Konzentrationsverlauf von Kreatinin wurde über die zugehörige Regression ein Anstieg auf 3873,12 % nach 24 h im Leerversuch ermittelt. Die Ammoniakkonzentration stieg laut entsprechender Regression im Vergleich zu den beiden anderen wasserlöslichen Substanzen nur gering an und lag bei 205,78 % nach 24 h.

3.1.2 Proteingebundene Substanzen

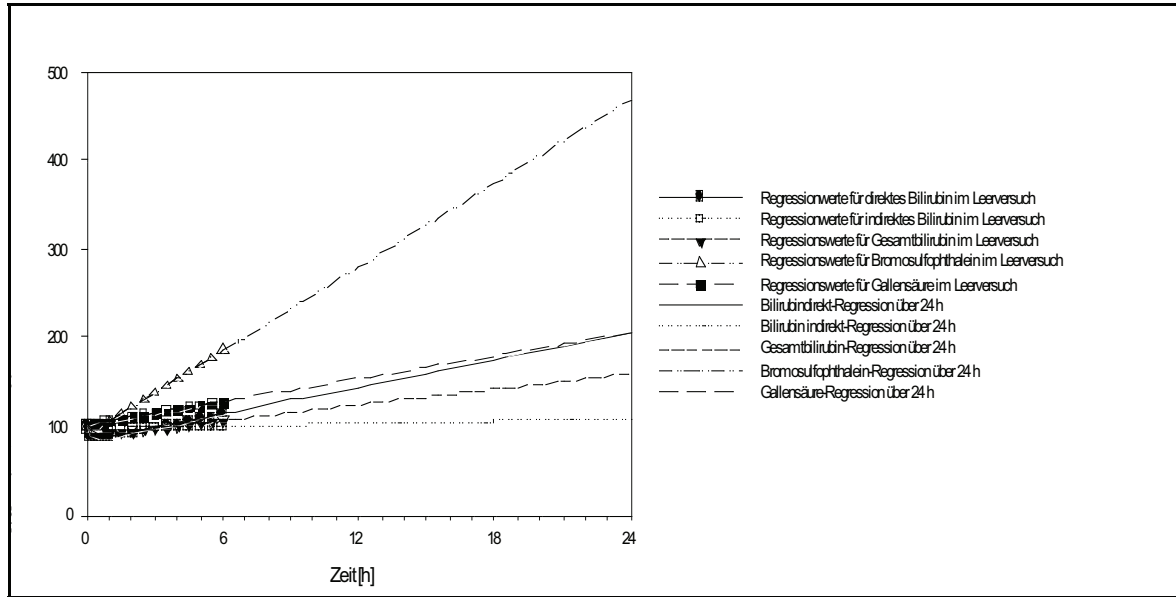


Abb. 5: Darstellung der aus den Konzentrationsverläufen zweier 6-stündiger Leerversuche berechneten Regressionsgeraden für die proteingebundenen Substanzen Bilirubin, Bromosulphthalein und Gallensäure über 24 h.

Unter den proteingebundenen Substanzen ergab sich für die BSP-Regression der stärkste Anstieg auf 469,54 % nach 24 h bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration im Leerversuch (Abb. 5). Die Regressionsgeraden für Gesamtbilirubin und konjugiertes Bilirubin zeigten einen vergleichbaren Verlauf, bei dem es initial zu einem leichten Abfall der jeweiligen Konzentration kam, gefolgt von einem Anstieg auf knapp über 207,24 % für konjugiertes Bilirubin und 159,62 % für Gesamtbilirubin nach 24 h. Für Gallensäure wurde über die zugehörige Regression ein Anstieg auf 205,78 % nach 24 h ermittelt. Die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins stieg laut entsprechender Regression im Leerversuch am geringsten um unter 10 % der Ausgangskonzentration auf 108,54 % an.

3.2 Gallensäure

3.2.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

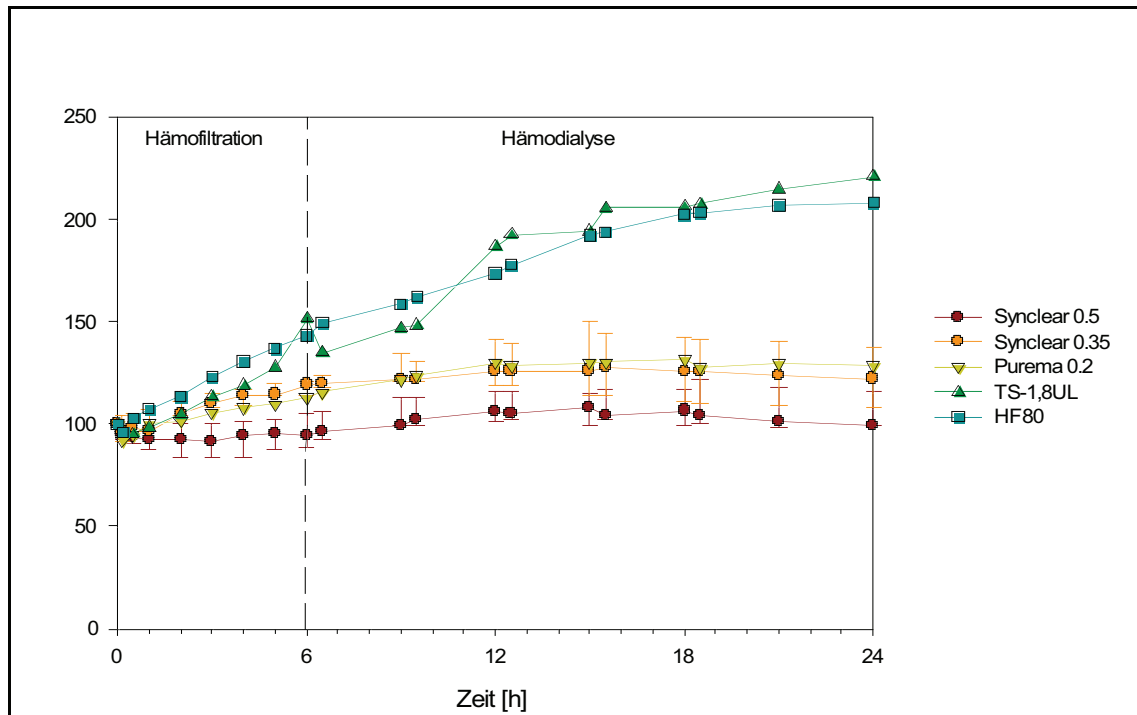


Abb. 6: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Gallensäure gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Gallensäurekonzentration in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigte für die verschiedenen Membranen unterschiedliche Verläufe (Abb. 6). Die Synclear 0.5-Membran zeigte nahezu konstant gleichbleibende Werte um 100 % über den gesamten Versuchszeitraum. Im Filtrationsmodus kam es zu einem leichten Abfall mit einem Minimum von 91,82 %. Während die Konzentration im Dialysemodus zunächst leicht auf 108,24 % anstieg, lag sie nach 24 h wieder bei 99,10 %. Die Konzentration der Gallensäure sank unter Verwendung des Synclear 0.35-Filters im Filtrationsmodus in den ersten 10 min auf 96,03 %, gefolgt von einem stetigen Anstieg auf 119,36 %. Nach Wechsel zum Dialysemodus blieb die Konzentration auch unter hohen Dialysatflussraten nahezu unverändert und lag bei 122,22 % nach 24 h. Die Purema 0.2-Membran zeigte unter Filtrationsbedingungen nach einem initialen Konzentrationsabfall auf 91,87 % nach 10 min eine konstante Zunahme der Gallensäurekonzentration bis auf 113,00 %. Im Dialysemodus blieb die Konzentration nahezu unverändert und lag bei 128,46 % nach 24 h. Unter Ver-

wendung der TS-1,8UL-Membran sank die Gallensäurekonzentration im Patientenmodell in den ersten 10 min der Filtration auf 95,24 %. Im gesamten weiteren Verlauf der Filtration und Dialyse nahm die Konzentration stetig zu und lag nach 24 h bei 221,11 %. Die HF80-Membran ergab einen initialen Abfall der Gallensäurekonzentration auf 96,03 % der Ausgangskonzentration mit einem anschließenden raschen Anstieg im Filtrationsmodus auf 143,20 % und einem darauffolgenden mäßigen Anstieg im Dialysemodus auf 208,32 % nach 24 h.

3.2.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

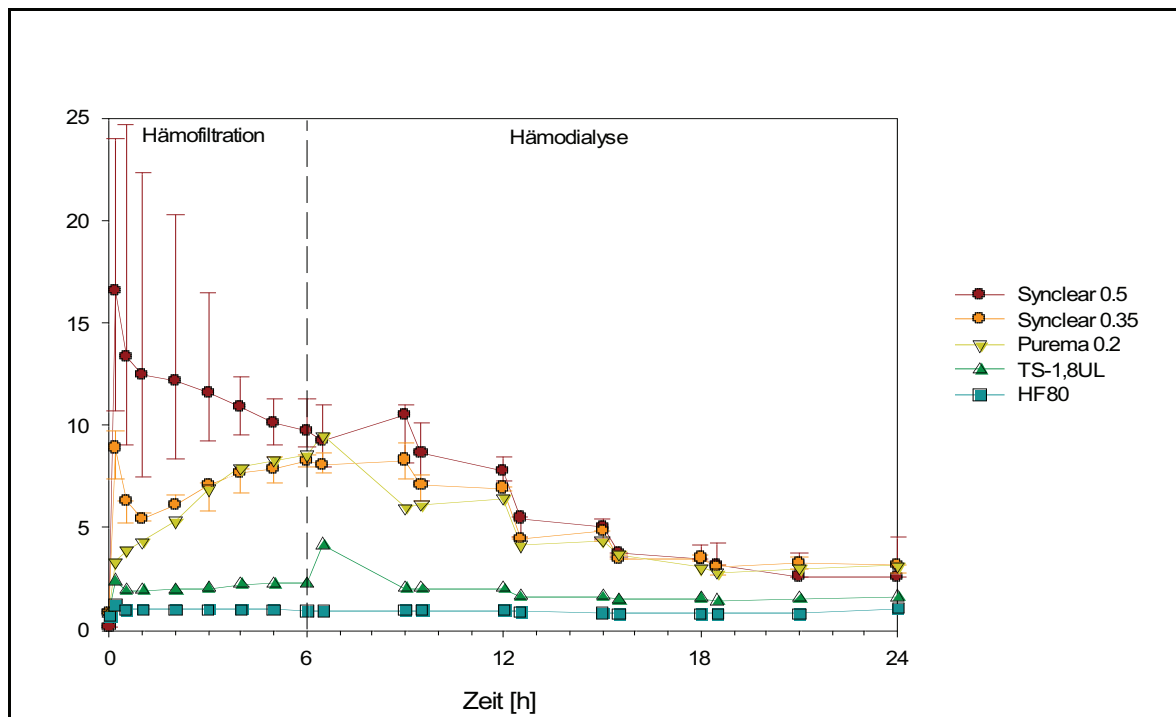


Abb. 7: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Gallensäure gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Konzentration von Gallensäure in %, bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration von Gallensäure im Patientenmodell, ergab Unterschiede für die jeweiligen Membranen (Abb. 7). Für die Synclear 0.5-Membran ergab sich im Filtrationsmodus ein Konzentrationsanstieg in den ersten 10 min auf 16,55 %, gefolgt von einem raschen Abfall auf 9,70 %. Im anschließenden Dialysemodus war der Konzentrationsabfall insgesamt geringer je Zeiteinheit und ergab nach 24 h einen Wert von 2,57 %. Der Synclear 0.35-Filter zeigte während der Filtration nach einem initialen Konzentrationsanstieg in den ersten

10 min auf 8,90 % einen Abfall auf 5,42 % nach 60 min. Im weiteren Verlauf der Filtration stieg die Gallensäurekonzentration auf 8,23 % und sank während der sich anschließenden Dialyse schrittweise bis auf 3,16 % nach 24 h. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran ergab sich eine konstante Konzentrationszunahme für Gallensäure im Filtrationsmodus auf 8,54 %. Nach Wechsel zum Dialysemodus sank die Konzentration allmählich wieder und erreichte ein Minimum von 2,80 % nach 18,5 h. Die TS-1,8UL-Membran zeigte über nahezu den gesamten Versuchszeitraum Konzentrationen für Gallensäure unter 2,50 %, die HF80-Membran unter 1,00 %.

3.2.3 Kumulative Clearance

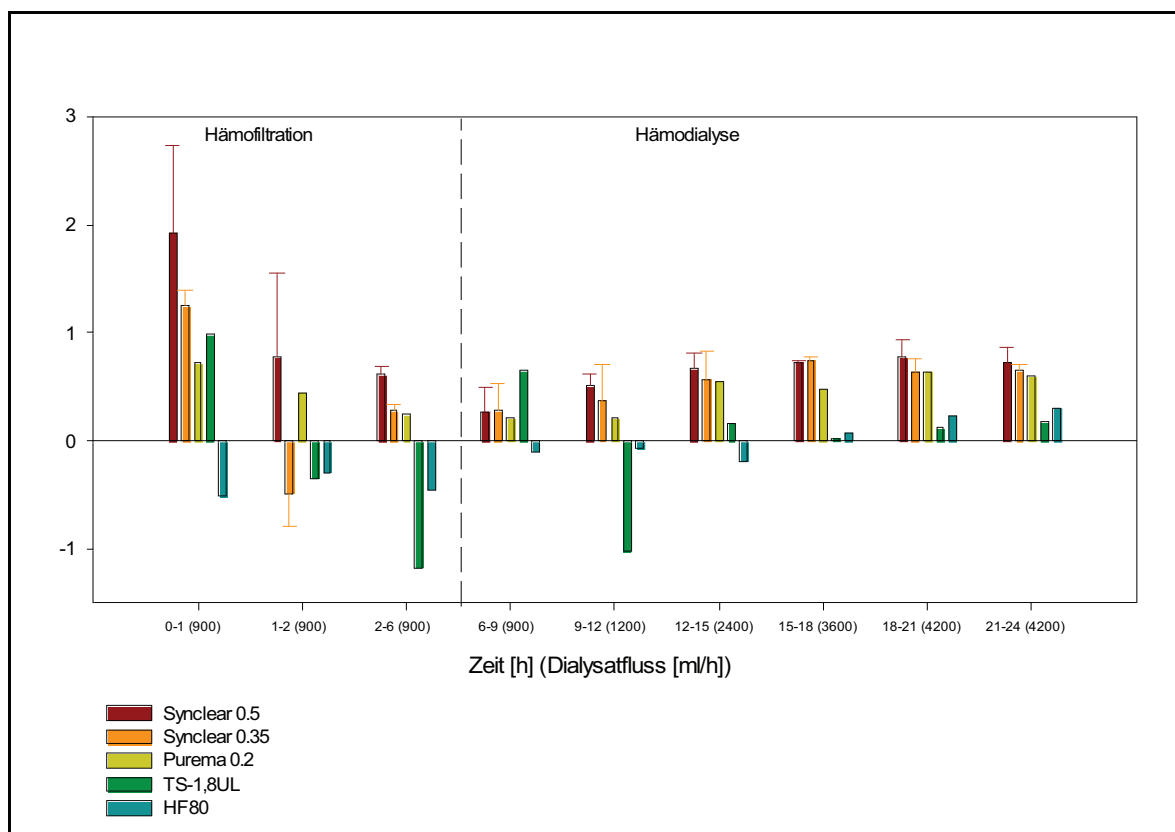


Abb. 8: Darstellung der **kumulativen Clearance** für Gallensäure gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die im Patientenmodell gemessene kumulative Clearance für Gallensäure ergab unterschiedliche Verläufe für die verwendeten Membranen (Abb. 8). Der Synclear 0.5-Filter zeigte während der sechsständigen Filtration eine stetig von 1,93 ml/min auf 0,61 ml/min sinkende Clearance. Nach dem Wechsel zum Dialysemodus und mit Erhöhung der Fluss-

raten stieg die Clearance zunächst an und zeigte in den letzten zwölf Stunden stabile Werte zwischen 0,67 ml/min und 0,78 ml/min. Für die Synclear 0.35-Membran ergab sich in den ersten zwei Stunden ein Rückgang der Clearance von 1,25 ml/min auf -0,48 ml/min. Mit steigenden Flussraten während der Dialyse stieg auch die Clearance und lag in den letzten neun Stunden relativ konstant zwischen 0,65 ml/min und 0,75 ml/min. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran zeigte sich ein Abfall der Clearance während der sechsstündigen Filtration von 0,72 ml/min auf 0,24 ml/min. Im anschließenden Dialysemodus ergab sich zunächst einen Anstieg der Gallensäureclearance mit über die letzten zwölf Stunden konstanten Werten zwischen 0,49 ml/min und 0,64 ml/min. Die kumulative Clearance von Gallensäure nahm bei der TS-1,8UL-Membran im Filtrationsmodus von 0,99 ml/min auf -1,17 ml/min ab und blieb in den letzten neun Stunden der Dialyse konstant niedrig um 0,10 ml/min. Unter Verwendung der HF80-Membran zeigten sich unter Filtrationsbedingungen durchgehend negative Werte zwischen -0,51 ml/min und -0,29 ml/min. Zum Ende der achtzehnstündigen Dialyse ergaben sich bei hohen Dialysatflussraten bis in den positiven Bereich steigende Clearanceraten mit einem Maximum von 0,31 ml/min nach 24 h.

3.3 Bromosulfophthalein

3.3.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

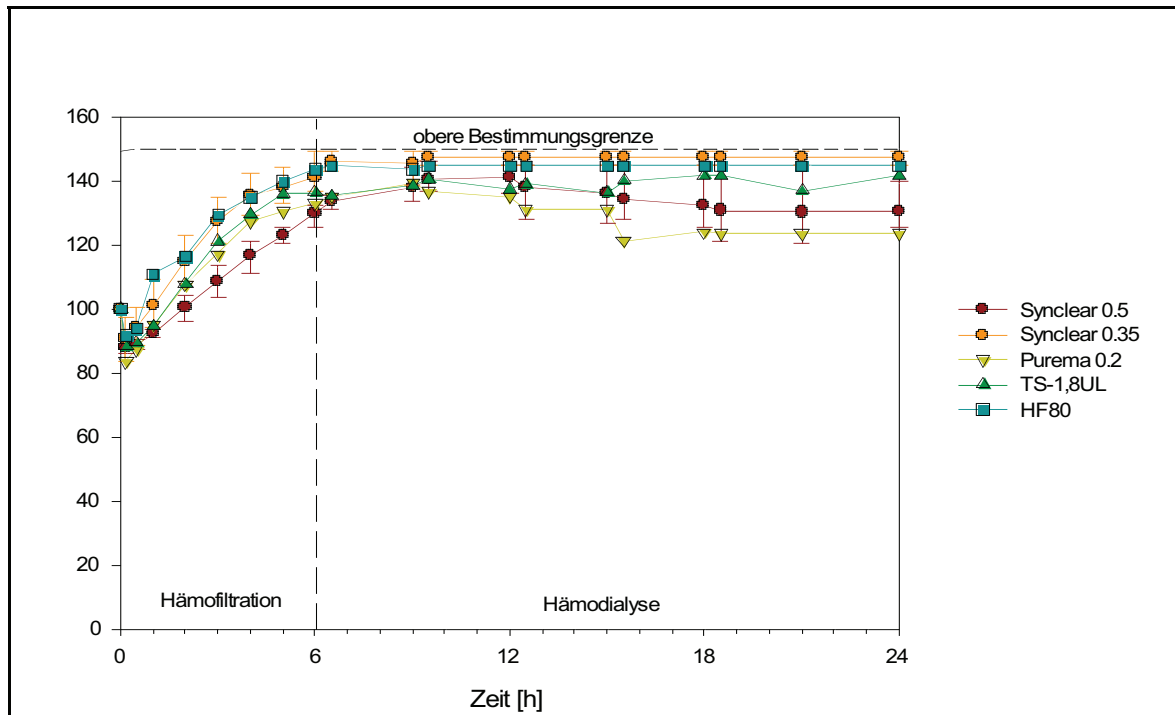


Abb. 9: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Bromosulfophthalein gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Konzentrationen von BSP in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten im Patientenmodell unterschiedliche Verläufe für die einzelnen Membranen (Abb. 9). Bei dem Synclear 0.5-Filter ergab sich während der Filtration in den ersten 10 min ein Konzentrationsabfall auf 86,78 %, dem sich im weiteren Verlauf der Filtration und auch noch zu Beginn der Dialyse ein gleichmäßiger Anstieg auf 142,53 % anschloss. Bei Dialysatflussraten von 2400 ml/h und 3600 ml/h nahm die BSP-Konzentration zunächst wieder leicht ab, blieb in den letzten neun Stunden unter Dialysebedingungen mit Flussraten von 4200 ml/h jedoch relativ konstant und lag schließlich nach 24 h bei 126,88 %. Die Synclear 0.35-Membran zeigte während der sechsständigen Filtration einen Abfall der BSP-Konzentration in den ersten 10 min auf 91,76 %, gefolgt von einem Anstieg auf 137,36 % im weiteren Verlauf. Im Dialysemodus war die Konzentrationszunahme pro Zeit insgesamt geringer und erreichte nach 9 h mit einem Wert von 148,35 % die obere Bestimmungsgrenze. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran ergab sich im Filtrationsmodus zu-

nächst ein Abfall der BSP-Konzentration nach 10 min auf 83,42 %. Anschließend stieg die Konzentration gleichmäßig rasch auf 133,16 %. Während der folgenden Dialyse zeigte sich in den ersten Stunden jeweils ein deutlicher Konzentrationsabfall nach Erhöhung des Dialysatflusses auf 2400 ml/h und 3600 ml/h. In den letzten drei Stunden blieb die Konzentration dann trotz nochmaliger Erhöhung der Flussrate auf 4200 ml/h konstant um 123,50 %. Bei der TS-1,8UL-Membran zeigte sich unter Filtrationsbedingungen ein Abfall in den ersten 10 min auf 88,36 % der Ausgangskonzentration für BSP, gefolgt von einem gleichmäßigen Anstieg der BSP-Konzentration auf 136,51 %. Im Dialysemodus blieb die BSP-Konzentration relativ konstant zwischen 135,45 % und 141,80 %. Die HF80-Membran ergab während der Filtration nach einem initialen Abfall auf 91,80 % in den ersten 10 min einen raschen Anstieg der BSP-Konzentration auf 143,72 %. Im Dialysemodus war der Konzentrationsanstieg geringer und erreichte nach 3,5 h mit 144,81 % die obere Bestimmungsgrenze.

3.3.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

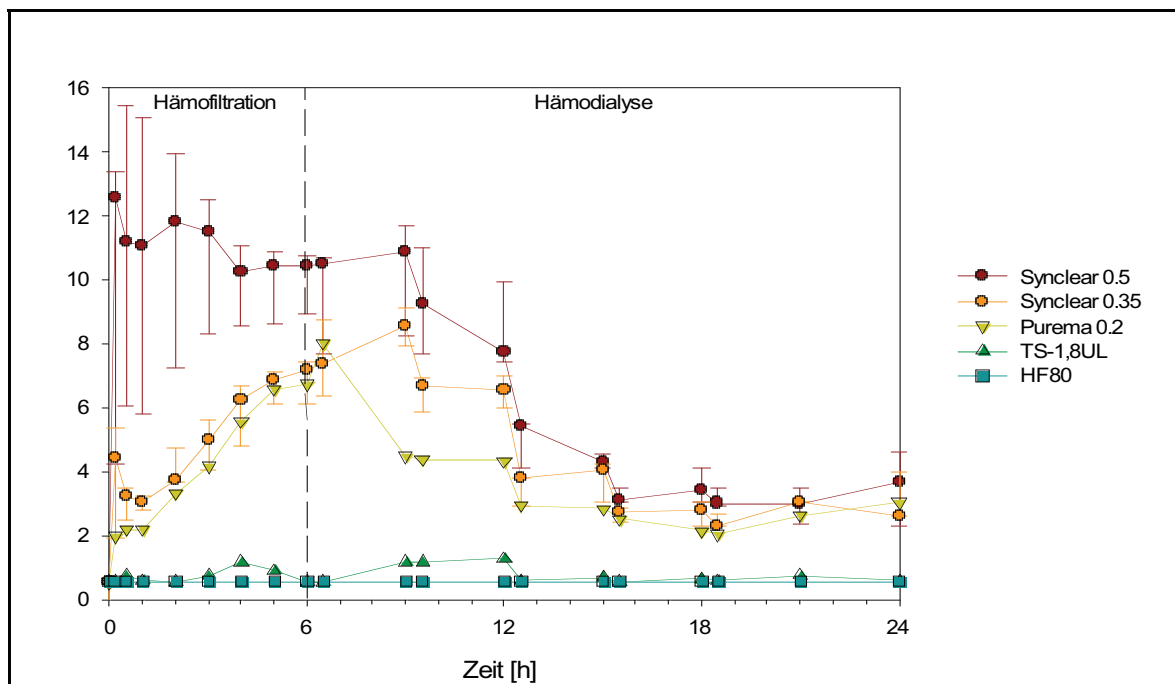


Abb. 10: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Bromosulphophthalein gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Der BSP-Konzentrationsverlauf im Filtrat, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes des Patientenmodells, zeigte Unterschiede bezüglich der verwendeten Membranen (Abb. 10).

Die BSP-Konzentration stieg in den ersten 10 min des Filtrationsmodus im Filtrat unter Verwendung des Synclear 0.5-Filters auf 12,58 % an und fiel im weiteren Verlauf der Filtration auf 10,43 %. Nach dem Wechsel zum Dialysemodus fiel die Konzentration zunächst rasch, dann mäßiger und lag nach 24 h bei 3,66 %. Die Synclear 0.35-Membran ergab nach zehnmütiger Filtration einen Anstieg der BSP-Konzentration auf 4,42 %. Im weiteren Verlauf sank die BSP-Konzentration zunächst wieder, um anschließend auf 7,20 % zum Ende der Filtration wieder anzusteigen. Während der folgenden Dialyse sank die BSP-Konzentration dann im Filtrat langsam auf 2,60 % nach 24 h. Bei der Purema 0.2-Membran zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der BSP-Konzentration im Filtrationsmodus auf 8,02 %, gefolgt von einem nahezu stetigen Abfall unter Dialysebedingungen auf 3,05 % nach 24 h. Die BSP-Konzentration im Filtrat blieb unter Verwendung sowohl der TS-1,8UL-, als auch der HF80-Membran während der gesamten Versuchsdauer unter 1,50 % der BSP-Ausgangskonzentration des Patientenmodells.

3.3.3 Kumulative Clearance

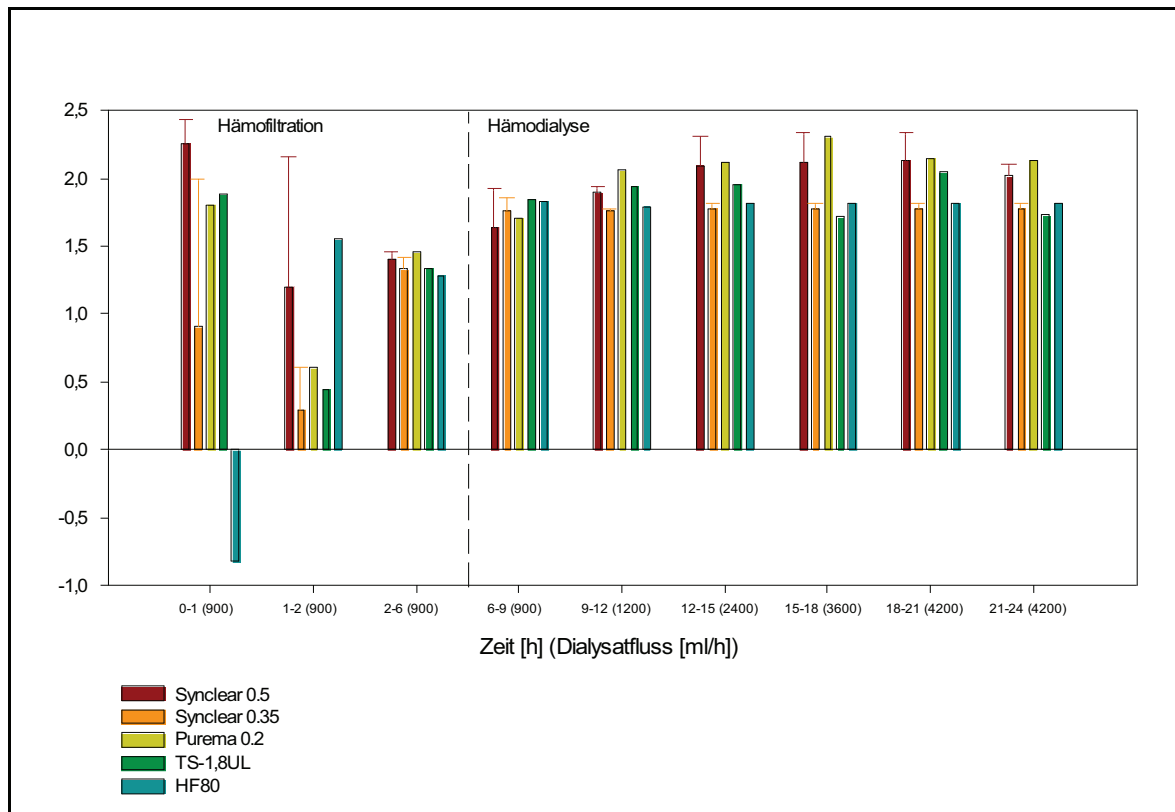


Abb. 11: Darstellung der **kumulativen Clearance** für Bromosulphophthalein gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die kumulative Clearance für BSP wurde im Patientenmodell für unterschiedliche Membranen ermittelt und verglichen (Abb. 11). Dabei ergab sich für die Synclear 0.5-Membran unter Filtrationsbedingungen in den ersten zwei Stunden ein Rückgang der BSP-Clearance von 2,26 ml/min auf 1,20 ml/min. Im weiteren Verlauf der Filtration und auch nach dem Wechsel zum Dialysemodus stieg die kumulative Clearance zunächst langsam an und blieb in den letzten zwölf Stunden der Dialyse dann relativ konstant zwischen 2,02 ml/min und 2,12 ml/min. Bei dem Synclear 0.35-Filter zeigte sich ein anfänglicher Abfall von 0,91 ml/min auf 0,30 ml/min in den ersten beiden Stunden des Filtrationsmodus. Anschließend kam es unter Dialysebedingungen mit steigenden Flussraten zu einer Zunahme der BSP-Clearance bis auf 1,77 ml/min. Im weiteren Verlauf waren die Clearancewerte begrenzt durch die obere Bestimmungsgrenze der BSP-Konzentration. Die Pu-rema 0.2-Membran wies während der Filtration in den ersten zwei Stunden einen Abfall der BSP-Clearance von 1,80 ml/min auf 0,61 ml/min auf. Mit steigenden Flussraten im Dialysemodus stieg auch die BSP-Clearance zunächst an und lag im weiteren Verlauf auch bei hohen Dialysatflussraten relativ konstant um 2,20 ml/min. Die BSP-Clearance zeigte unter Verwendung der TS-1,8UL-Membran einen Rückgang der Clearance in den ersten zwei Stunden des Filtrationsmodus von 1,88 ml/min auf 0,45 ml/min. Im weiteren Verlauf stieg die Clearance im Dialysemodus zunächst an und blieb in den letzten 15 Stunden relativ konstant um Werte zwischen 1,71 ml/min und 2,04 ml/min. Die HF80-Membran ergab in den ersten zwei Stunden der Filtration eine Zunahme der kumulativen Clearance für BSP von -0,82 ml/min auf 1,55 ml/min. Im anschließenden Dialysemodus stieg die BSP-Clearance weiter leicht an, wurde jedoch im weiteren Verlauf durch die obere Bestimmungsgrenze für die BSP-Konzentration begrenzt.

3.4 Konjugiertes Bilirubin

3.4.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

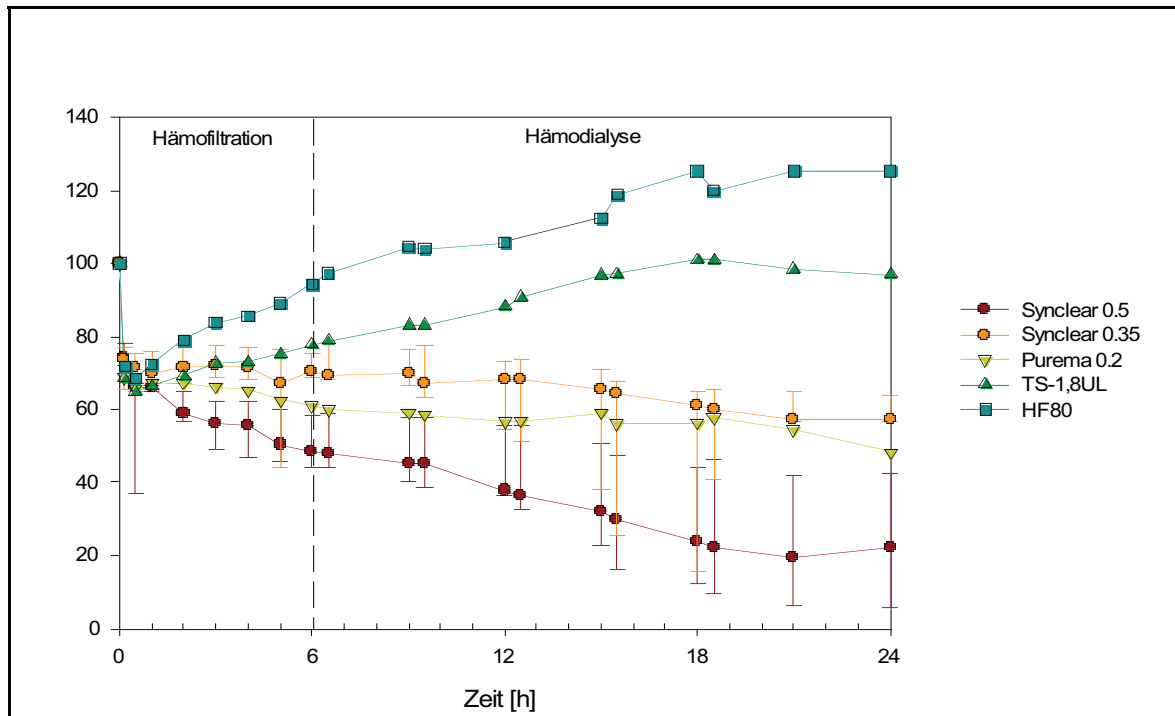


Abb. 12: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von konjugiertem Bilirubin gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), 6-24 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Konzentrationen am Plasmaeingang für konjugiertes Bilirubin in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten für den Synclear 0.5-Filter in den ersten sechs Stunden im Filtrationsmodus einen Abfall auf 48,54 % (Abb. 12). Nach dem Wechsel in den Dialysemodus fiel die Konzentration des konjugierten Bilirubins weiter auf 19,31 % nach 21 h ab, um dann in den letzten drei Stunden wieder leicht auf 21,96 % anzusteigen. Eine Erhöhung der Dialysatflussraten führte nicht zu einem stärkeren Konzentrationsabfall des konjugierten Bilirubins. Für die Synclear 0.35-Membran zeigte sich unter Filtrationsbedingungen ein Konzentrationsabfall des konjugierten Bilirubins auf 70,38 % und im anschließenden Dialysemodus ein weiterer leichter Abfall auf 57,42 % nach 24 h. Eine Beziehung der Konzentrationsabnahme zu den stufenweise erhöhten Flussraten war auch hier nicht zu erkennen. Die Bilirubin-Konzentration fiel unter Verwendung der Purema 0.2-Membran während der Filtration auf 61,15 % und sank im weiteren Verlauf der achtzehnstündigen Dialyse nur noch mäßig auf 48,26 % nach 24 h. Bei der TS-1,8UL-Membran kam es in den ersten 30 min der Filtration zu einem Konzentrationsabfall auf 65,01 %. Im weiteren

Verlauf der Filtration und auch während der anschließenden Dialyse zeigte sich ein Konzentrationsanstieg auf 100,93 % nach 18,5 h, gefolgt von einem erneuten leichten Abfall auf 96,00 % nach 24 h. Die HF80-Membran ergab einen initialen Konzentrationsabfall für unkonjugiertes Bilirubin auf 68,47 % über die ersten 30 min der Filtration und stieg anschließend nahezu kontinuierlich während Filtrations- und Dialysemodus, unabhängig von der Dialysatflussrate, auf 125,27 % nach 24 h an.

3.4.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

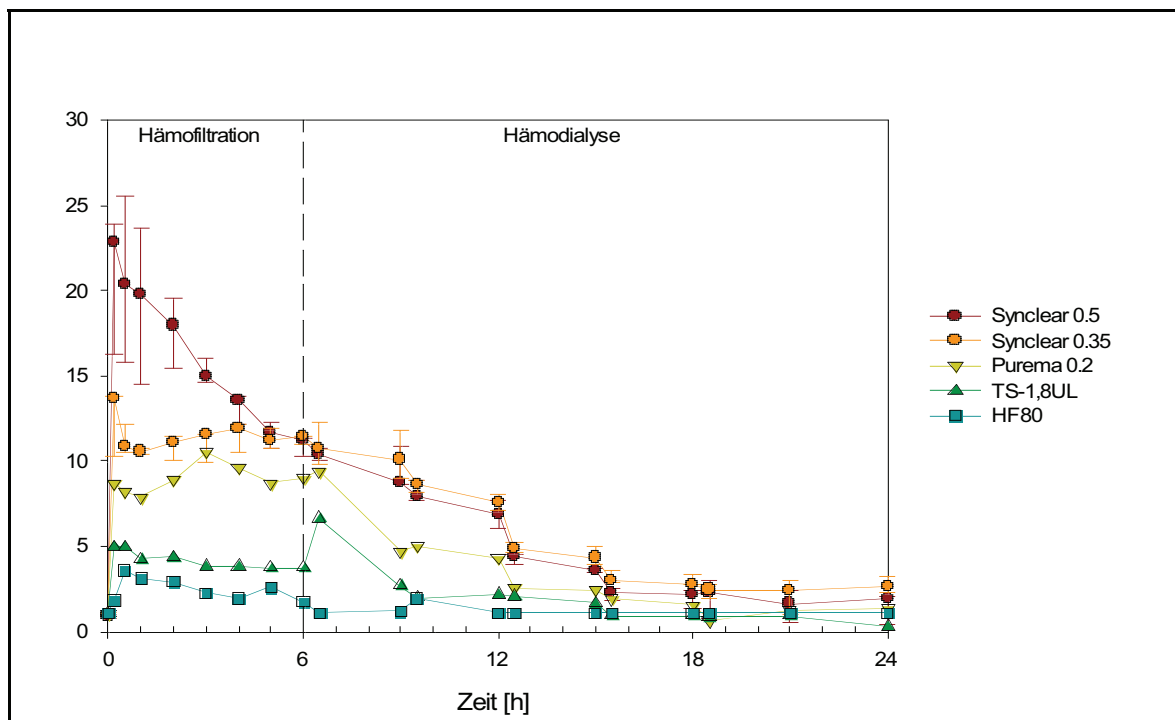


Abb. 13: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von konjugiertem Bilirubin, gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Im Filtrat zeigten sich unterschiedliche Konzentrationsverläufe für die jeweiligen Membranen, bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration der Patientenmodelle (Abb. 13). Der Synclear 0.5-Filter wies den höchsten Konzentrationsanstieg in den ersten 10 min der Filtration auf, mit einem Wert von 22,84 %. Die Konzentration fiel im weiteren Verlauf der Filtration rasch wieder auf 11,22 %. Nach Änderung des Verfahrens auf den Dialysemodus war der Konzentrationsabfall insgesamt mäßiger und lag bei 1,90 % nach 24 h. Bei dem Synclear 0.35-Dialysator zeigte sich in den ersten 10 min unter Filtrationsbedingungen ein Anstieg der Konzentration von konjugiertem Bilirubin auf 13,69 %, die im weiteren

Verlauf des Filtrationsmodus relativ konstant um Werte zwischen 10,57 % und 11,87 % lag. Im anschließenden Dialysemodus fiel die Konzentration durchgehend und lag bei 2,59 % nach 24 h. Die Filtratkonzentration von konjugiertem Bilirubin unter Verwendung der Purema 0.2-Membran lag bei 8,69 % nach den ersten 10 min der Filtration und blieb während des restlichen sechsstündigen Filtrationsverfahrens relativ konstant zwischen 7,87 % und 10,53 %. Im Dialysemodus sank die Konzentration kontinuierlich bis auf 1,33 % nach 24 h. Bei der TS-1,8UL-Membran ergab sich ein Konzentrationsanstieg des konjugierten Bilirubins in den ersten 10 min der Filtration auf 4,97 %. Im weiteren Verlauf der Filtration zeigte die Konzentration nahezu gleichbleibende Werte. In der sich anschließenden 18-stündigen Dialyse fiel die Konzentration auf 0,31 % nach 24 h. Die HF80-Membran zeigte einen geringen Anstieg der Filtratkonzentration für konjugiertes Bilirubin nach 30 min unter Filtrationsbedingungen auf 3,56 %, gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme der Konzentration während der restlichen Filtrationszeit und der Dialyse auf 1,08 % nach 24 h.

3.4.3 Kumulative Clearance

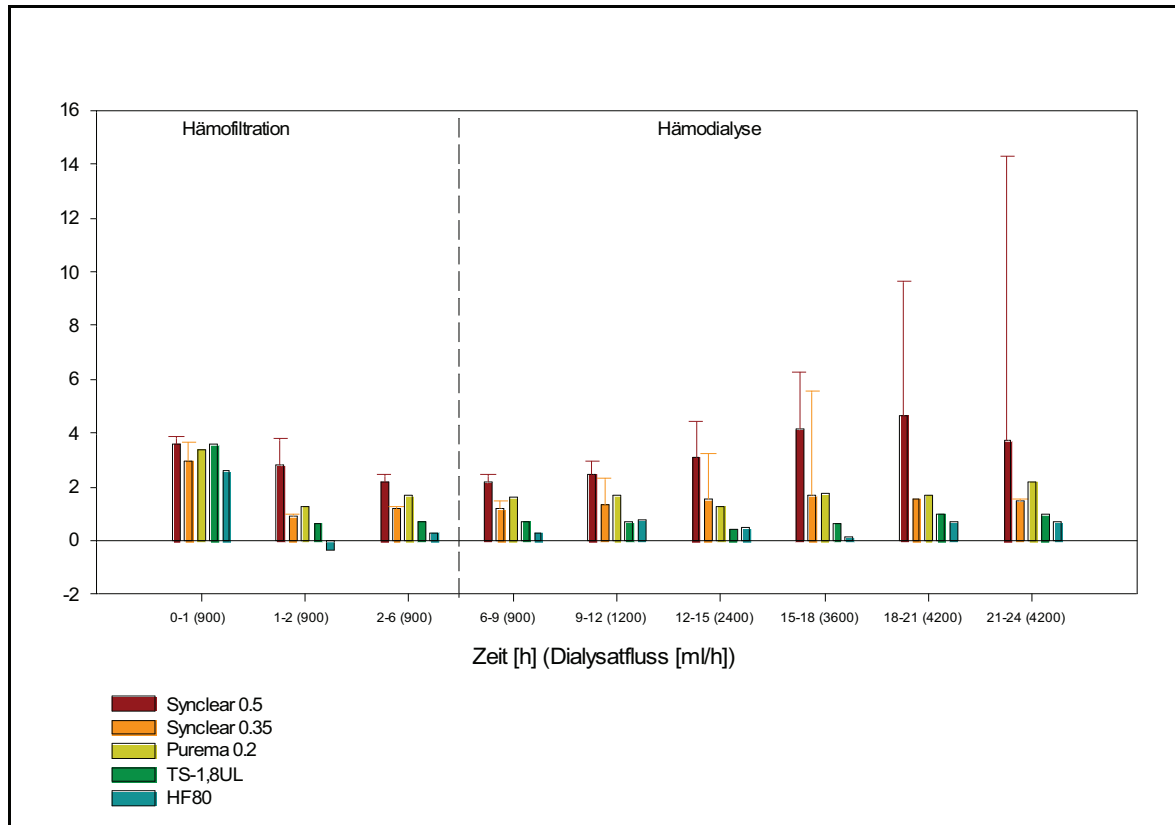


Abb. 14: Darstellung der **kumulativen Clearance** für konjugiertes Bilirubin gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die kumulative Clearance für konjugiertes Bilirubin wurde bei verschiedenen Membranen am Plasmaeingang verglichen (Abb. 14). Bei der Synclear 0.5-Membran fiel die Clearance für konjugiertes Bilirubin im Filtrationsmodus zunächst von 3,62 ml/min auf 2,20 ml/min ab. Mit Umschaltung auf den Dialysemodus nach 6 h erfolgte dann zunächst unter kontinuierlich erhöhten Dialysatflussraten ein Anstieg der Clearance auf 4,67 ml/min, gefolgt von einem erneuten leichten Abfall über die letzten drei Stunden auf 3,71 ml/min. Für die Synclear 0.35-Membran zeigte sich eine Abnahme der kumulativen Clearance für konjugiertes Bilirubin unter Filtrationsbedingungen von 2,97 ml/min auf 0,89 ml/min in den ersten beiden Stunden. Im weiteren Verlauf der Filtration und der anschließenden Dialyse blieb die kumulative Clearance weitestgehend konstant zwischen 1,17 ml/min und 1,69 ml/min. Die kumulative Clearance für konjugiertes Bilirubin der Purema 0.2-Membran fiel von anfänglich 3,41 ml/min auf 1,27 ml/min in den ersten zwei Stunden und blieb im weiteren Verlauf des Filtrations- und Dialysemodus auch unter erhöhten Flussraten relativ

konstant zwischen 1,29 ml/min und 2,22 ml/min. Für die TS-1,8UL-Membran zeigte sich eine Clearance von 3,56 ml/min während der ersten Stunde der Filtration, die dann abfiel auf 0,64 ml/min und in den weiteren Stunden der Filtration und Dialyse zwischen 0,44 ml/min und 0,73 ml/min schwankte. Lediglich unter hohen Dialysatflussraten von 4200 ml/h in den letzten sechs Stunden der Dialyse zeigte sich ein geringer Anstieg der kumulativen Clearance auf 1,00 ml/min. Bei der HF80-Membran kam es in den ersten beiden Stunden der Filtration zu einem Abfall der kumulativen Clearance von konjugiertem Bilirubin von 2,58 ml/min auf -0,33 ml/min. Es zeigte sich auch nach der Umschaltung vom Filtrations- in den Dialysemodus mit begleitender Erhöhung der Flussraten keine nennenswerte Veränderung der Clearance, die sich im gesamten weiteren Verlauf zwischen 0,13 ml/min und 0,76 ml/min bewegte.

3.5 Gesamtbilirubin

3.5.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

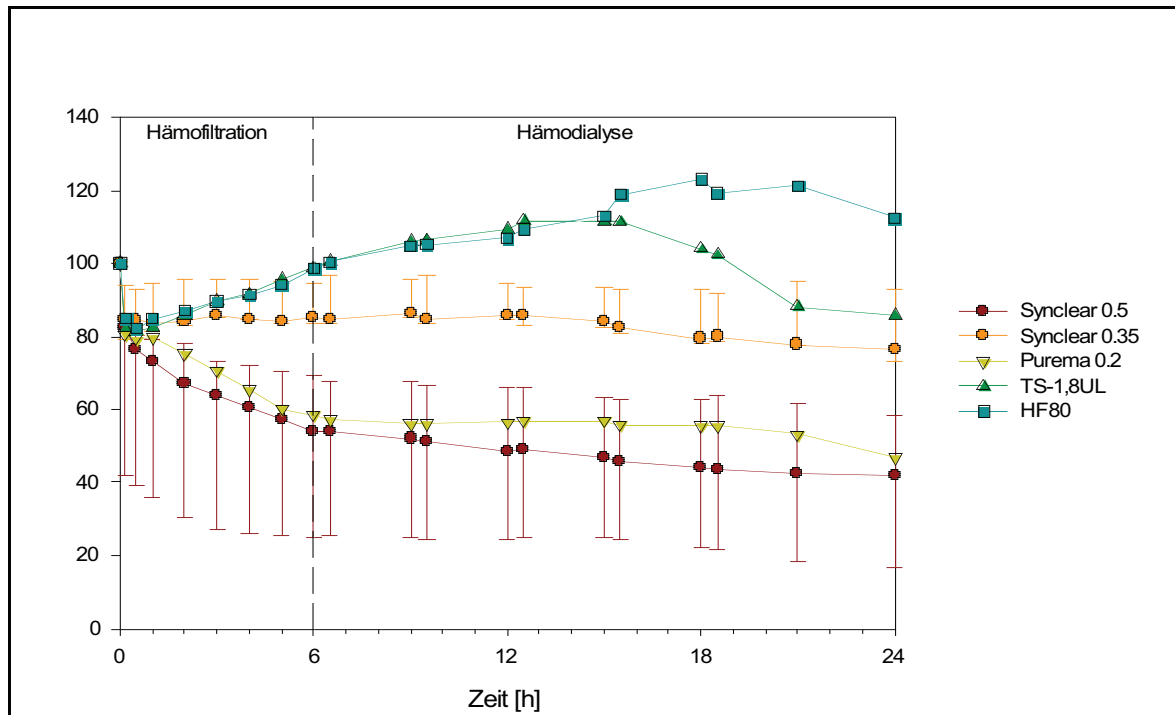


Abb. 15: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Gesamtbilirubin gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Gesamtbilirubinkonzentrationen des Patientenmodells in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten für den Synclear 0.5-Filter einen deutlichen Abfall innerhalb des sechsständigen Filtrationsmodus auf 54,05 % des Ausgangswertes (Abb. 15). In der folgenden achtzehnstündigen Dialyse zeigte sich ein weiterer gleichmäßiger, jedoch insgesamt geringerer Konzentrationsabfall bis auf 41,89 % nach 24 h. Die Konzentration für Gesamtbilirubin fiel unter Verwendung der Synclear 0.35-Membran in den ersten 60 min der Filtration auf 83,39 % und blieb im weiteren Verlauf relativ konstant. In den letzten neun Stunden der Dialyse zeigte sich bei Flussraten von 3600 ml/h und 4200 ml/h ein erneuter leichter Abfall bis auf 76,43 % nach 24 h. Bei der Purema 0.2-Membran fand sich ein Abfall der Gesamtbilirubinkonzentration während der Filtration auf 58,53 % des Ausgangswertes. Nach Wechsel in den Dialysemodus blieb die Konzentration im weiteren Verlauf zunächst relativ konstant und sank nur in den letzten sechs Stunden bei hohen Dialysatflussraten von 4200 ml/h erneut auf 55,52 % nach 24 h. Die TS-1,8UL-Membran

zeigte einen Abfall auf 81,48 % in den ersten 30 min der Filtration, stieg dann kontinuierlich über die restliche Filtrationszeit und die ersten Stunden der Dialyse bis zu einem Maximum von 111,78 % an, um dann bei hohen Dialysatflussraten von 4200 ml/h wieder bis zu einem Wert von 85,86 % nach 24 h zu sinken. Die HF80-Membran wies nach einem initialen Abfall auf 82,13 % in den ersten 30 min des Filtrationsmodus einen kontinuierlichen Anstieg der Gesamtbilirubinkonzentration unter sowohl Filtrations- als auch Dialysebedingungen auf 123,02 % auf. Lediglich in den letzten sechs Stunden der Dialyse unter Flussraten von 4200 ml/h fiel die Konzentration wieder leicht auf 112,37 % nach 24 h.

3.5.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

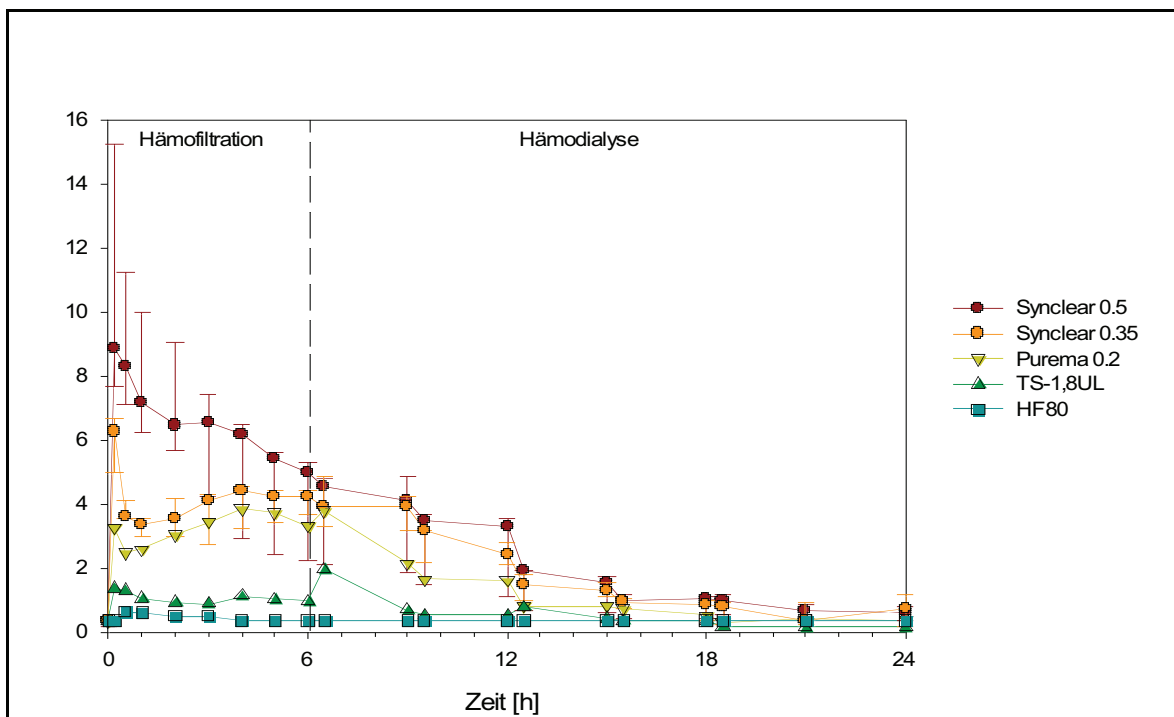


Abb. 16: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Gesamtbilirubin gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Der Konzentrationsverlauf für Gesamtbilirubin im Filtrat, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes des Patientenmodells, zeigte Unterschiede bezüglich der verwendeten Membranen (Abb. 16). Die Synclear 0.5-Membran ergab einen Anstieg in den ersten 10 min der Filtration auf 8,86 %, gefolgt von einem raschen Konzentrationsabfall im weiteren Verlauf der sechsständigen Filtration auf 5,00 %. Im anschließenden Dialysemodus fiel die Gesamtbilirubinkonzentration weiter bis auf 0,61 % nach 24 h. Bei dem Syn-

clear 0.35-Filter zeigte sich unter Filtrationsbedingungen ein Anstieg der Gesamtbilirubin-konzentration nach 10 min auf 6,27 %. In den weiteren fünf Stunden des Filtrationsmodus lag die Konzentration relativ konstant um 4,00 % und fiel anschließend im Dialysemodus auf 0,70 % nach 24 h ab. Die Konzentration des Gesamtbilirubins blieb unter Verwendung der Purema 0.2-Membran im Filtrationsmodus relativ konstant zwischen 2,47 % und 3,85 % und sank im Dialysemodus dann schrittweise bis auf 0,37 % nach 24 h. Bei der TS-1,8UL-Membran schwankte die Konzentration des Gesamtbilirubins in der sechsstündigen Filtration durchgehend zwischen 1,35 % und 0,88 %. Im Dialysemodus fiel sie anschließend auf 0,13 % nach 24 h. Die HF80-Membran zeigte durchweg Werte unter 1,00 % für die Konzentration des Gesamtbilirubins.

3.5.3 Kumulative Clearance

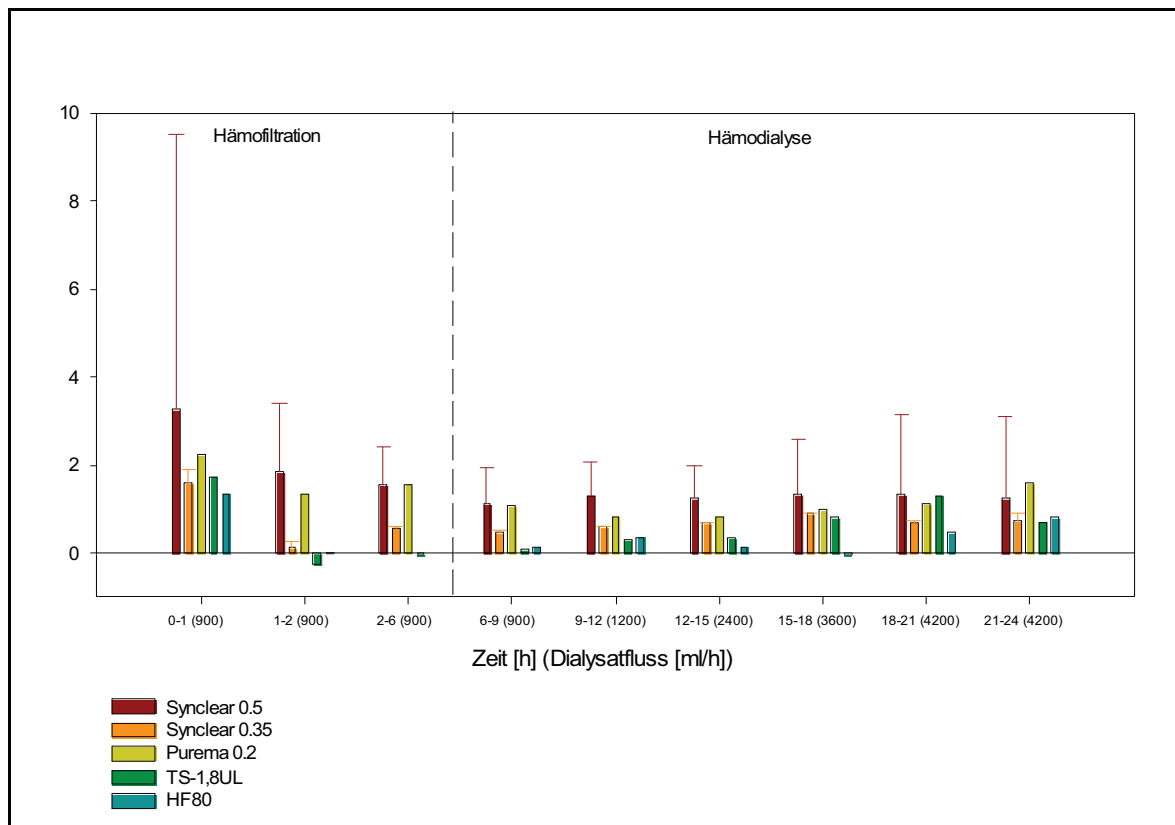


Abb. 17: Darstellung der **kumulativen Clearance** für Gesamtbilirubin gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Verschiedene Membranen wurden hinsichtlich ihrer kumulativen Clearance für Gesamtbilirubin am Plasmaeingang verglichen (Abb. 17). Dabei zeigte sich für den Synclear 0.5-

Dialysator im Filtrationsmodus ein Rückgang der kumulativen Clearance von 3,78 ml/min zu Beginn der Filtration auf 1,54 ml/min zum Ende der Filtration. Über die gesamte Dauer der anschließenden Dialyse zeigte sich eine flussratenunabhängige, weitestgehend konstante Clearance zwischen 1,12 ml/min und 1,34 ml/min. Bei der Synclear 0.35-Membran ergab sich ein Abfall der kumulativen Clearance für Gesamtbilirubin von 1,60 ml/min auf 0,13 ml/min in den ersten beiden Stunden der Filtration. Im weiteren Verlauf der Filtration und Dialyse blieb die Clearance auch unter hohen Dialysatflussraten relativ konstant zwischen 0,48 ml/min und 0,89 ml/min. Die Purema 0.2-Membran zeigte mit Werten zwischen 2,23 ml/min und 1,35 ml/min während der Filtration eine höhere kumulative Clearance für Gesamtbilirubin als während der anschließenden Dialyse. Dort zeigte sich mit schrittweiser Erhöhung der Dialysatflussraten dann ein kontinuierlicher Clearanceanstieg von 0,84 ml/min zu Beginn auf 1,59 ml/min zum Ende der Dialyse hin. Bei der TS-1,8UL-Membran sank die kumulative Clearance für Gesamtbilirubin zu Anfang der Filtration von 1,75 ml/min auf -0,26 ml/min und lag auch im weiteren Verlauf niedrig bei -0,05 ml/min. Unter Dialysebedingungen zeigte sich ein Anstieg der Clearance in Abhängigkeit von den Flussraten auf 1,32 ml/min bei einem maximalen Dialysatfluss von 4200 ml/h. Die HF80-Membran zeigte während der sechsstündigen Filtration einen Abfall der kumulativen Clearance von 1,35 ml/min auf 0 ml/min. Unter Dialysebedingungen ergab sich mit steigender Erhöhung des Dialysatflusses ein kontinuierlicher Anstieg der kumulativen Clearance auf 0,81 ml/min.

3.6 Unkonjugiertes Bilirubin

3.6.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

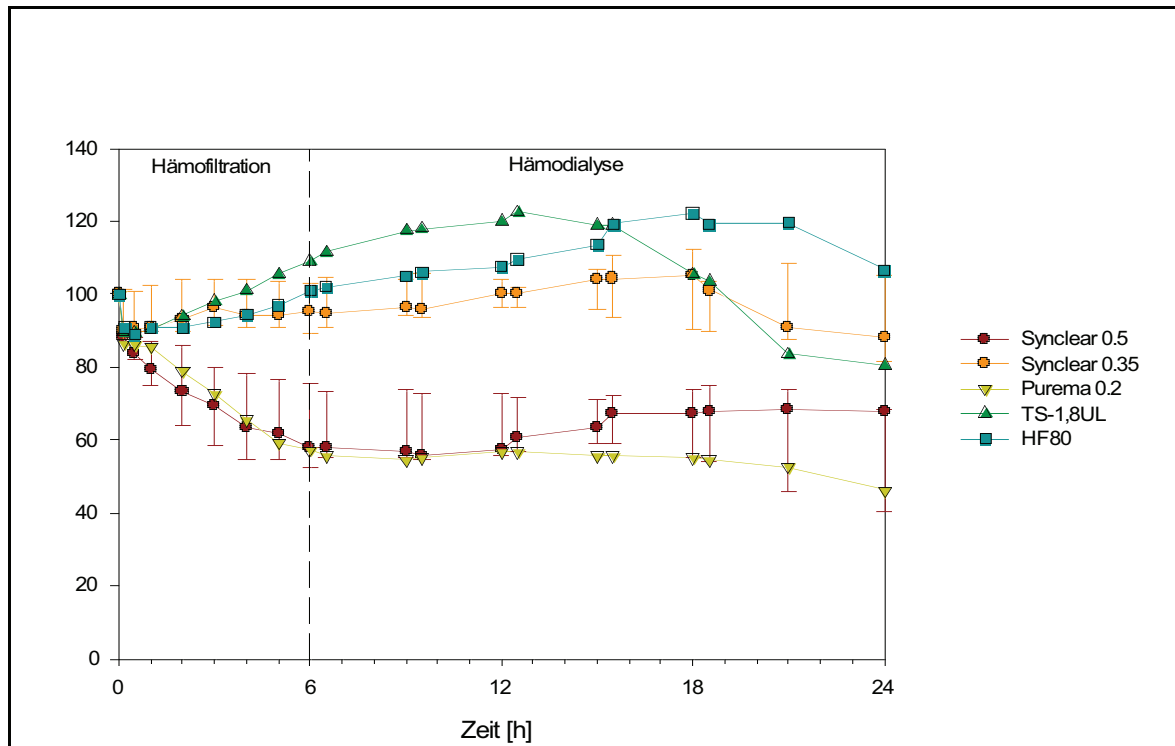


Abb. 18: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von unkonjugiertem Bilirubin gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Konzentrationen des unkonjugierten Bilirubins in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten im Patientenmodell unterschiedliche Verläufe für die verschiedenen Membranen (Abb. 18). Bei der Anwendung der Synclear 0.5-Membran zeigte sich ein Abfall der Konzentration für unkonjugiertes Bilirubin in den ersten sechs Stunden im Filtrationsmodus auf 57,80 % auf. Während der anschließenden Dialysephase stieg die Konzentration anfänglich wieder leicht und blieb auch unter hohen Dialysatflussraten in den letzten neun Stunden relativ konstant zwischen 67,05 % und 68,21 %. Unter Verwendung der Synclear 0.35-Membran ergab sich zunächst ein Abfall des unkonjugierten Bilirubins auf 90,05 % nach 10 min bzw. auf 90,81 % nach 30 min. Anschließend zeigte sich ein nahezu kontinuierlicher Anstieg unter Filtrations- und Dialysebedingungen bis auf 105,31 % nach 18 h, gefolgt von einem erneuten Abfall in den letzten Stunden der Dialyse mit hohen Flussraten auf 88,11 % nach 24 h. Die Konzentration des unkonjugierten Biliru-

bins fiel während der sechsstündigen Filtration unter Verwendung der Purema 0.2-Membran relativ steil auf 57,21 % ab. In der anschließenden Dialyse erfolgte zunächst ein sehr langsamer, mit steigenden Dialysatflussraten leicht zunehmender Konzentrationsabfall auf 46,17 % nach 24 h. Bei der TS-1,8UL-Membran sank die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins in der ersten Stunde der Filtration auf 90,5 % des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf der Filtration, sowie in den ersten Stunden der Dialyse kam es zu einem Anstieg der Konzentration auf 122,5 % nach 12,5 h, dem sich unter stetig höheren Dialysatflussraten ein zum Ende hin recht steiler Konzentrationsabfall auf 80,5 % nach 24 h anschloss. Unter Verwendung der HF80-Membran fiel die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins in der ersten Stunde der Filtration auf 88,89 % und stieg dann stetig bis zu einem Wert von 122,22 % nach 18 h an. Zum Ende der Dialyse, bei einer Maximalflussrate von 4200 ml/h, sank die Konzentration erneut auf 106,57 % nach 24 h.

3.6.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

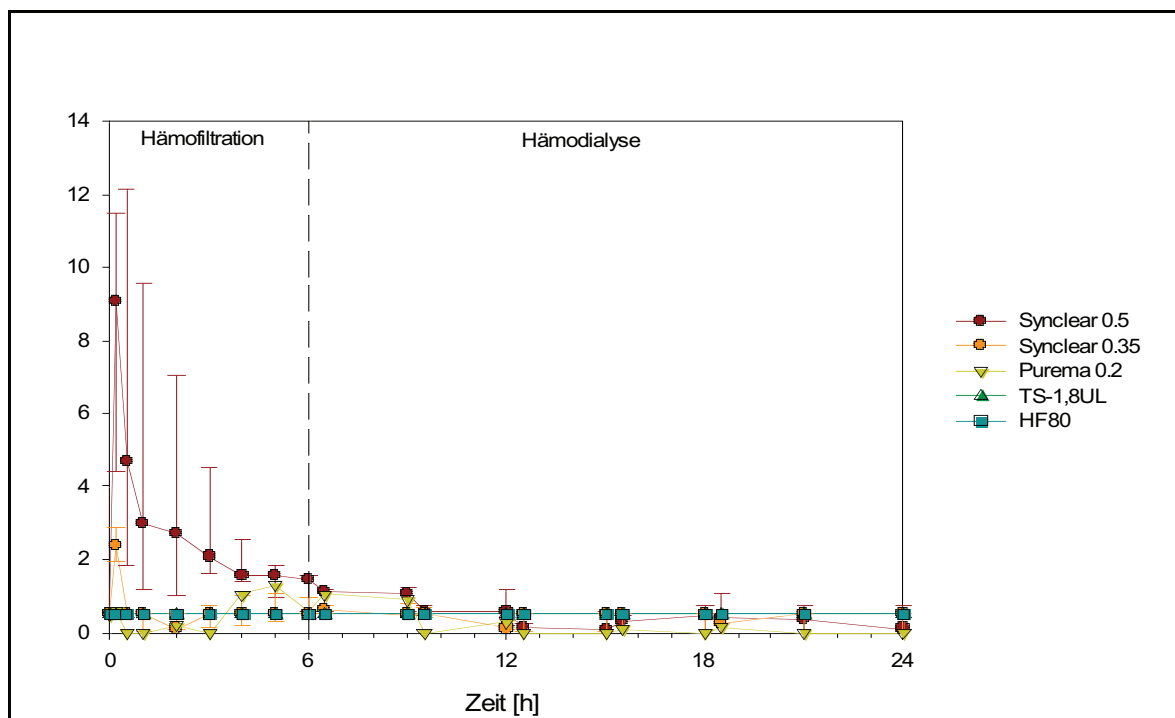


Abb. 19: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von unkonjugiertem Bilirubin gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die unterschiedlichen Membranen zeigten abweichende Konzentrationsverläufe für unkonjugiertes Bilirubin im Filtrat, bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration im Patienten-

tenmodell (Abb. 19). Für die Synclear 0.5-Membran ergab sich ein Konzentrationsanstieg in den ersten 10 min des Filtrationsmodus auf 9,07 %, gefolgt von einem raschen Abfall auf 1,44 % im weiteren Verlauf der Filtration. In der anschließenden achtzehnstündigen Dialyse nahm die Konzentration weiter langsam ab auf 1,10 %. Der Synclear 0.35-Filter wies mit Ausnahme eines geringen Anstiegs in den ersten 10 min der Filtration, durchweg Werte um 0,5 % sowohl im Filtrations- als auch im Dialysemodus auf. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran ergaben sich zunächst geringfügig ansteigende Konzentrationen des unkonjugierten Bilirubins auf 1,29 % im Filtrationsmodus. Im weiteren Verlauf der Dialyse zeigte sich dann ein stetiger Abfall bis auf 0 % nach 24 h. Die TS-1,8UL-Membran sowie die HF80-Membran ergaben konstante Werte um 0,5 % über die gesamte Versuchsdauer.

3.6.3 Kumulative Clearance

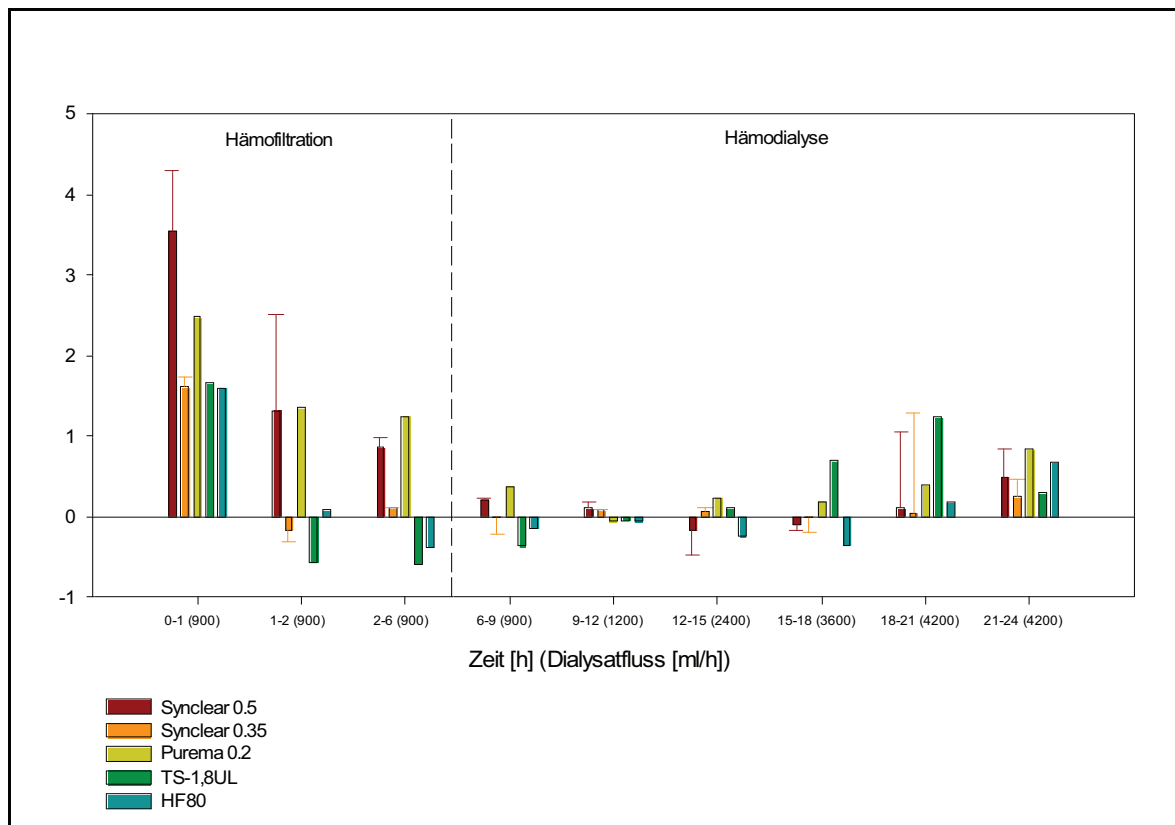


Abb. 20: Darstellung der **kumulativen Clearance** für unkonjugiertes Bilirubin gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die kumulative Clearance für unkonjugiertes Bilirubin wurde bei verschiedenen Membranen am Plasmaeingang verglichen (Abb. 20). Der Synclear 0.5-Filter ergab während der sechsständigen Filtration einen Abfall der kumulativen Clearance von 3,55 ml/min auf 0,86 ml/min. Unter Dialysebedingungen ergab sich eine durchgehend niedrige Clearance zwischen 0,22 ml/min und -0,17 ml/min, die unter hohen Dialysatflussraten in den letzten drei Stunden der Dialyse wieder bis auf 0,50 ml/min anstieg. Für die Synclear 0.35-Membran zeigte sich ein Rückgang der kumulativen Clearance für unkonjugiertes Bilirubin in den ersten zwei Stunden der Filtration von 1,61 ml/min auf -0,16 ml/min. Im weiteren Verlauf lag die Clearance für unkonjugiertes Bilirubin zunächst durchgehend zwischen 0 ml/min und 0,1 ml/min, stieg dann in den letzten drei Stunden der Dialyse bei Flussraten von 4200 ml/h wieder auf 0,25 ml/min an. Die Purema 0.2-Membran zeigte unter Filtrationsbedingungen einen Clearancerückgang von 2,48 ml/min auf 1,25 ml/min. Im Dialysemodus zeigte sich unter stetig steigenden Dialysatflussraten dann ein leichter Anstieg der Clearance für unkonjugiertes Bilirubin von -0,06 ml/min auf 0,84 ml/min. Bei der TS-1,8UL-Membran konnte im Filtrationsmodus ein Abfall der Clearance von 1,66 ml/min auf -0,58 ml/min verzeichnet werden, dem sich unter Dialysebedingungen mit stufenweiser Erhöhung des Dialysatflusses ein Clearanceanstieg auf bis 1,23 ml/min anschloss. Die Clearance für unkonjugiertes Bilirubin zeigte unter Verwendung der HF80-Membran während der sechsständigen Filtration einen Rückgang von 1,59 ml/min auf -0,38 ml/min. Mit steigenden Flussraten ergab sich für den Dialysemodus ein schrittweiser Anstieg der kumulativen Clearance auf 0,67 ml/min.

3.7 Harnstoff

3.7.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

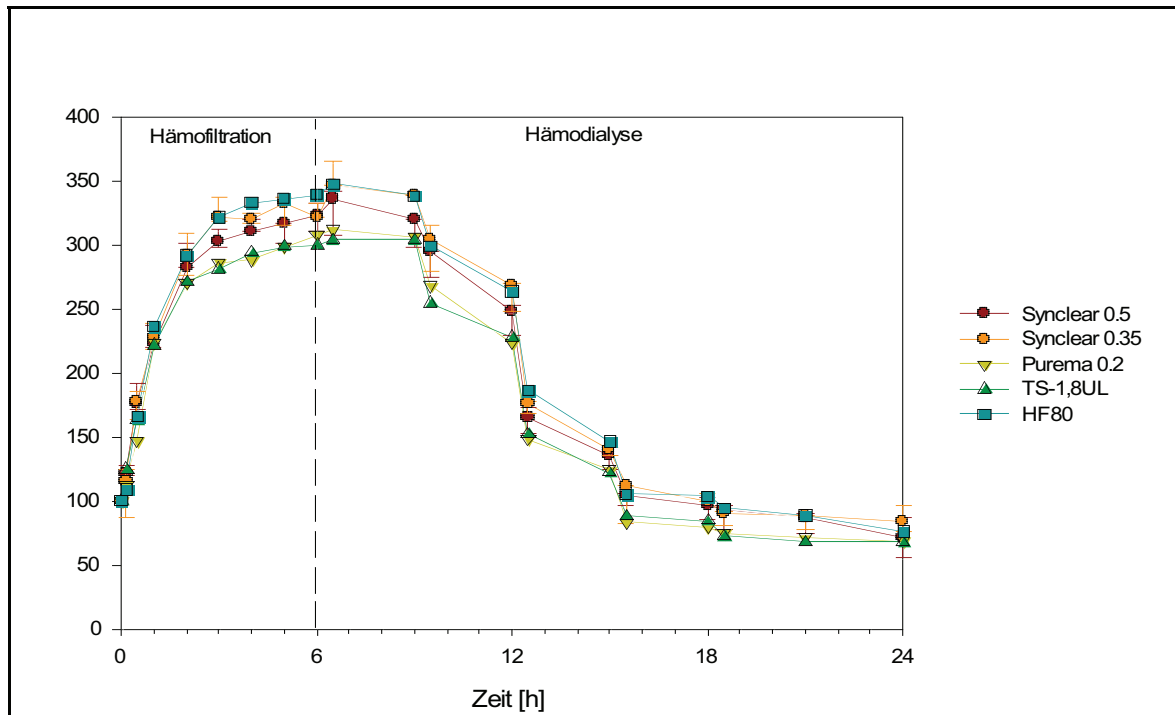


Abb. 21: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Harnstoff gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Harnstoffkonzentrationen im Patientenmodell in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten für den Synclear 0.5-Filter im sechsständigen Filtrationsmodus einen Anstieg auf 322,79 % (Abb. 21). Während der anschließenden Dialyse fiel die Harnstoffkonzentration in Abhängigkeit von den stetig erhöhten Flussraten rasch ab und lag nach 24 h bei 71,20 %. Bei der Synclear 0.35-Membran zeigte sich während der Filtration in den ersten 6,5 h ein Anstieg der Harnstoffkonzentration auf 346,34 % des Ausgangswertes, gefolgt von einem in Abhängigkeit der zunehmenden Dialysatflussraten stufenweise zunehmendem Abfall während der Dialyse auf 83,51 %. Die Plasmakonzentrationen für Harnstoff zeigten unter Verwendung der Purema 0.2-Membran einen Anstieg im Filtrationsmodus auf 308,22 % und einen darauffolgenden Abfall während der Dialyse auf 68,75 % des Ausgangswertes. Auch hier war eine jeweilige Zunahme des Konzentrationsabfalls direkt nach Erhöhung der Dialysatflussraten erkennbar. Bei der TS-1,8UL-Membran stieg die Harnstoffkonzentration im Filtrationsmodus auf 300,00 % des Aus-

gangswertes an und fiel im Dialysemodus schrittweise unter stetig gesteigerten Flussraten auf 67,33 % nach 24 h ab. Unter Verwendung der HF80-Membran stieg die Harnstoffkonzentration in den ersten 6,5 h auf 347,73 % an, gefolgt von einem stetigen Abfall nach Umschaltung zum Dialysemodus auf 76,14 % des Ausgangswertes. Besonders die Erhöhung des Dialysatflusses von 1200 ml/h auf 2400 ml/h und weiter auf 3600 ml/h ließ bei allen Membranen einen deutlichen Konzentrationsabfall des Harnstoffs erkennen.

3.7.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

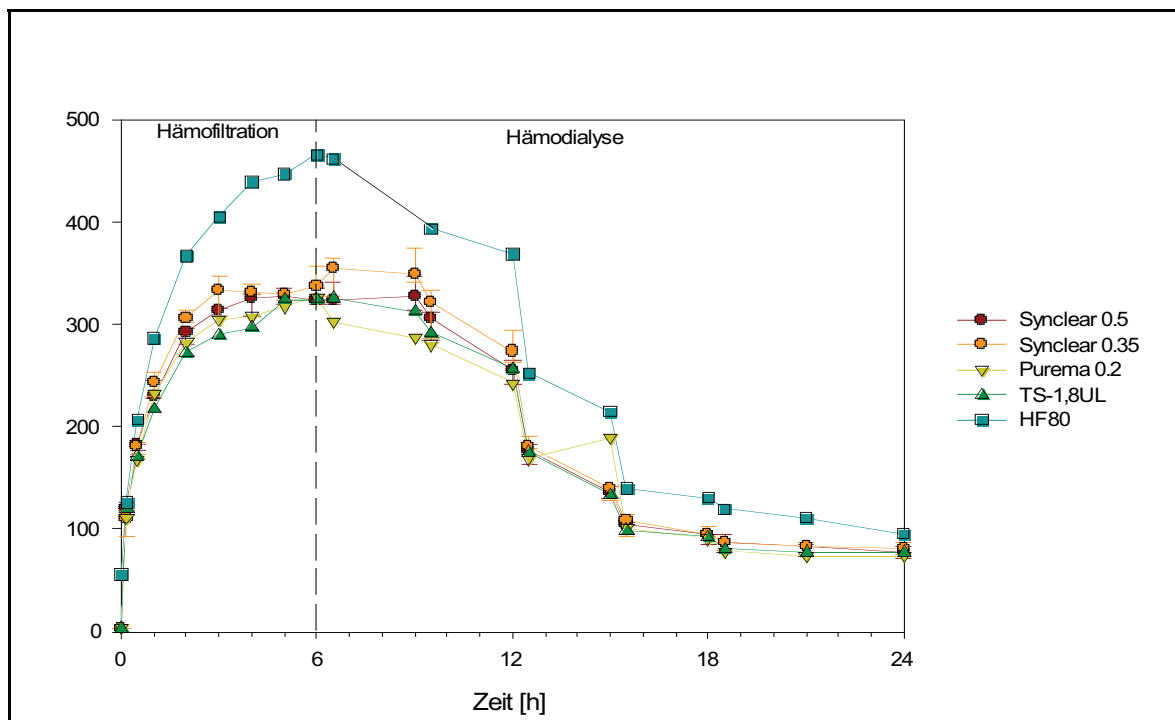


Abb. 22: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Harnstoff gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die unterschiedlichen Membranen zeigten verschiedene Konzentrationsverläufe für Harnstoff im Filtrat, bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration im Patientenmodell (Abb. 22). Unter Verwendung des Synclear 0.5-Filters ergab sich im Filtrationsmodus ein Anstieg der Harnstoffkonzentration im Filtrat bis auf 323,90 % der gemessenen Ausgangskonzentration im Patientenmodell. Im Dialysemodus fiel die Harnstoffkonzentration zunächst rasch, in den letzten Stunden mäßiger und lag bei 76,90 % nach 24 h. Die Synclear 0.35-Membran ergab einen Anstieg der Harnstoffkonzentration während der Filtration auf 337,98 %, gefolgt von einem Abfall während der anschließenden Dialyse auf

81,40 % nach 24 h. Bei der Purema 0.2-Membran stieg die Harnstoffkonzentration im Filtrationsmodus auf 326,97 % an, um anschließend während der Dialyse wieder auf 74,01 % nach 24 h zu fallen. Die TS-1,8UL-Membran zeigte einen Anstieg der Harnstoffkonzentration während der sechsständigen Filtration auf 324,75 % der Ausgangskonzentration im Patientenmodell. Im Dialyseverfahren sank die Filtratkonzentration von Harnstoff dann auf 77,23 % nach 24 h. Die HF80-Membran ergab den höchsten Konzentrationsanstieg bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration im Patientenmodell. Die Harnstoffkonzentration lag nach der sechsständigen Filtration bei 465,91 % und fiel im weiteren Verlauf während der Dialyse auf 95,45 % nach 24 h.

3.7.3 Kumulative Clearance

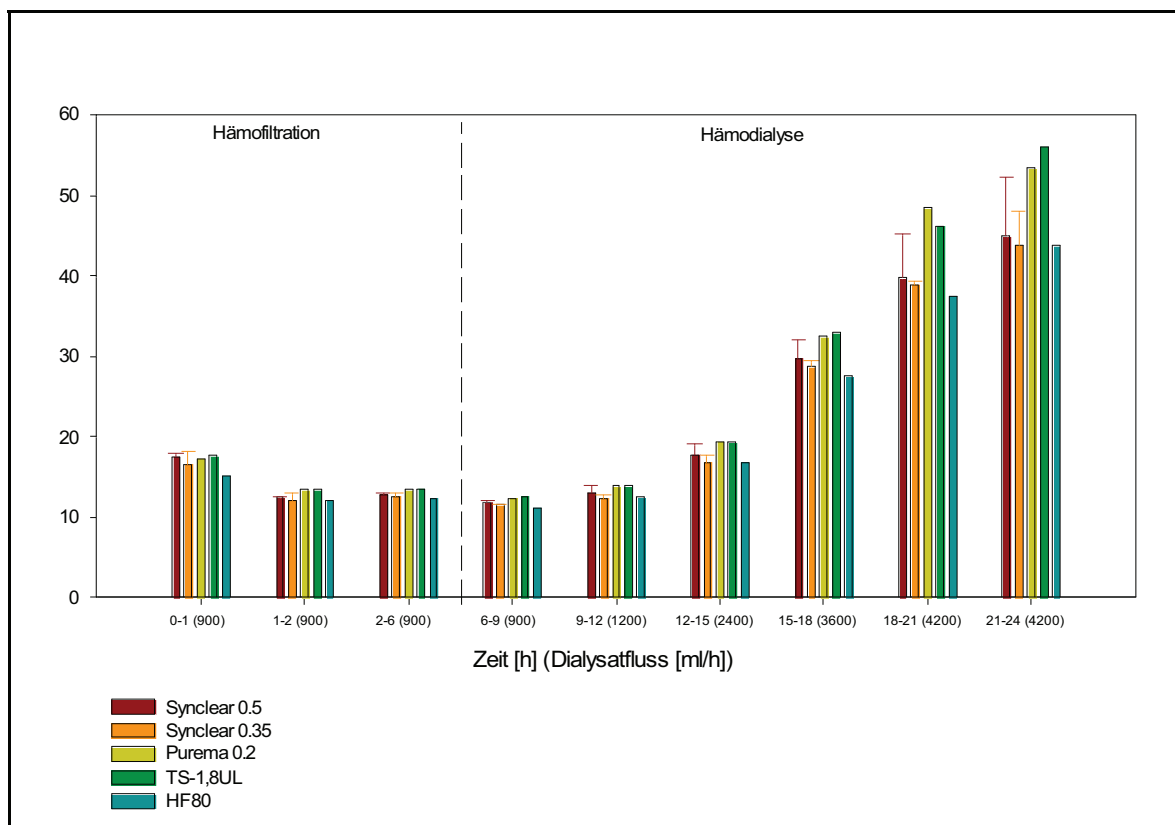


Abb. 23: Darstellung der **kumulativen Clearance** für Harnstoff gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Verschiedene Membranen wurden hinsichtlich ihrer kumulativen Clearance für Harnstoff im Patientenmodell verglichen (Abb. 23). Dabei zeigte sich für die Synclear 0.5-Membran ein leichter Clearancerückgang während der Filtration von 17,50 ml/min auf 12,49 ml/min, wohingegen während der darauffolgenden Dialyse die Harnstoffclearance in Abhängigkeit

von den steigenden Flussraten kontinuierlich bis auf 44,90 ml/min stieg. Der Synclear 0.35-Filter ergab ebenfalls einen leichten Rückgang der Clearance im Filtrationsmodus von 16,60 ml/min auf 12,16 ml/min, dem sich nach dem Wechsel zum Dialysemodus mit steigenden Flussraten eine stetige Clearancezunahme bis auf 43,86 ml/min anschloss. Bei der Purema 0.2-Membran zeigte sich eine Abnahme der Harnstoffclearance während der Filtration von 17,33 ml/min auf 13,44 ml/min, die unter Dialysebedingungen schrittweise in Abhängigkeit von steigenden Dialysatflussraten bis auf 53,36 ml/min anstieg. Unter Verwendung der TS-1,8UL-Membran fiel die Harnstoffkonzentration in den sechs Stunden des Filtrationsmodus von 17,65 ml/min auf 13,55 ml/min. Nach Wechsel zur Dialyse stieg die Clearance stetig und erreichte bei hohen Dialysatflussraten von 4200 ml/h einen Maximalwert von 56,11 ml/min. Die HF80-Membran zeigte einen Clearancerückgang in den ersten Stunden der Filtration von 15,22 ml/min auf 12,13 ml/min. Während der anschließenden achtzehnstündigen Dialyse stieg die Clearance kontinuierlich in Abhängigkeit von den stetig steigenden Dialysatflussraten bis auf 43,76 ml/min.

3.8 Kreatinin

3.8.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

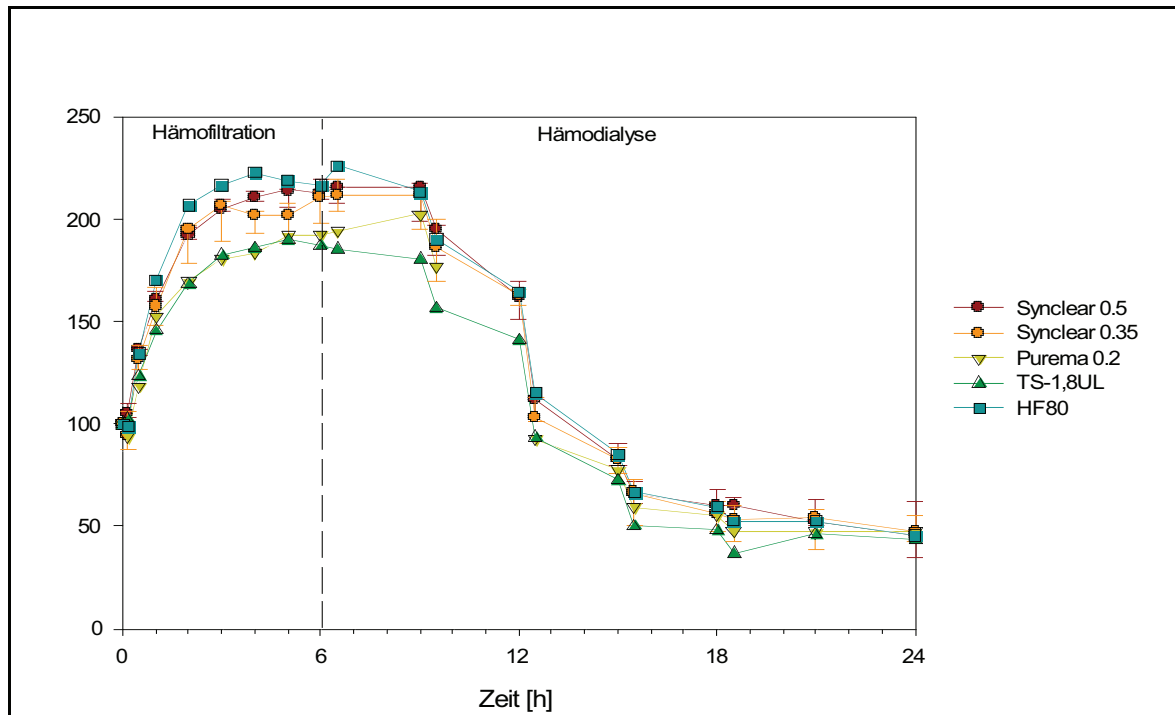


Abb. 24: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Kreatinin gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Kreatininkonzentrationen in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten im Patientenmodell unterschiedliche Verläufe für die verschiedenen Membranen (Abb. 24). Für den Synclear 0.5-Filter ergab sich ein Anstieg der Kreatininkonzentration während der Filtration auf 212,68 % der Ausgangskonzentration. Unter Dialysebedingungen sank die Konzentration dann nach Erhöhung der Dialysatflussraten auf 1200 ml/h und 2400 ml/h zunächst rasch, im weiteren Verlauf bei höheren Dialysatflussraten von 3600 ml/h und 4200 ml/h langsamer bis auf 45,68 % nach 24 h. Die Synclear 0.35-Membran zeigte einen Anstieg der Kreatininkonzentration im Patientenmodell auf 210,71 % im Filtrationsmodus, dem ein Konzentrationsabfall während der anschließenden Dialyse folgte, so dass die Kreatininkonzentration nach 24 h bei 47,62 % lag. Es zeigten sich deutlich stärkere Konzentrationsabnahmen direkt nach der jeweiligen Beschleunigung des Dialysatflusses auf 1200 ml/h und 2400 ml/h. Die Kreatininkonzentration stieg unter Verwendung der Purema 0.2-Membran während der sechsständigen Filtration auf 192,70 % an und fiel unter

Dialysebedingungen anfänglich rasch, zum Ende hin mäßiger bis auf 47,19 % nach 24 h. Es zeigten sich ähnliche Beziehungen zu den Dialysatflussraten wie bei den vorher genannten Membranen. Unter Verwendung der TS-1,8UL-Membran zeigte sich ein Kreatininanstieg im Patientenmodell auf 190,01 % während der Filtration. Die Dialyse ergab anschließend einen Abfall des Kreatinins auf 43,27 % mit deutlich stärkerer Konzentrationsabnahme direkt nach der jeweiligen Erhöhung der Dialysatflussraten. Bei der HF80-Membran zeigte sich ein Anstieg der Kreatinkonzentration während der sechsständigen Filtration auf bis 223,10 %, dem nach Umschalten zur Dialyse ein Abfall auf 45,51 % nach 24 h folgte, mit auch hier auffällig stärkerer Konzentrationsabnahme nach der jeweiligen Dialysatflussbeschleunigung.

3.8.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

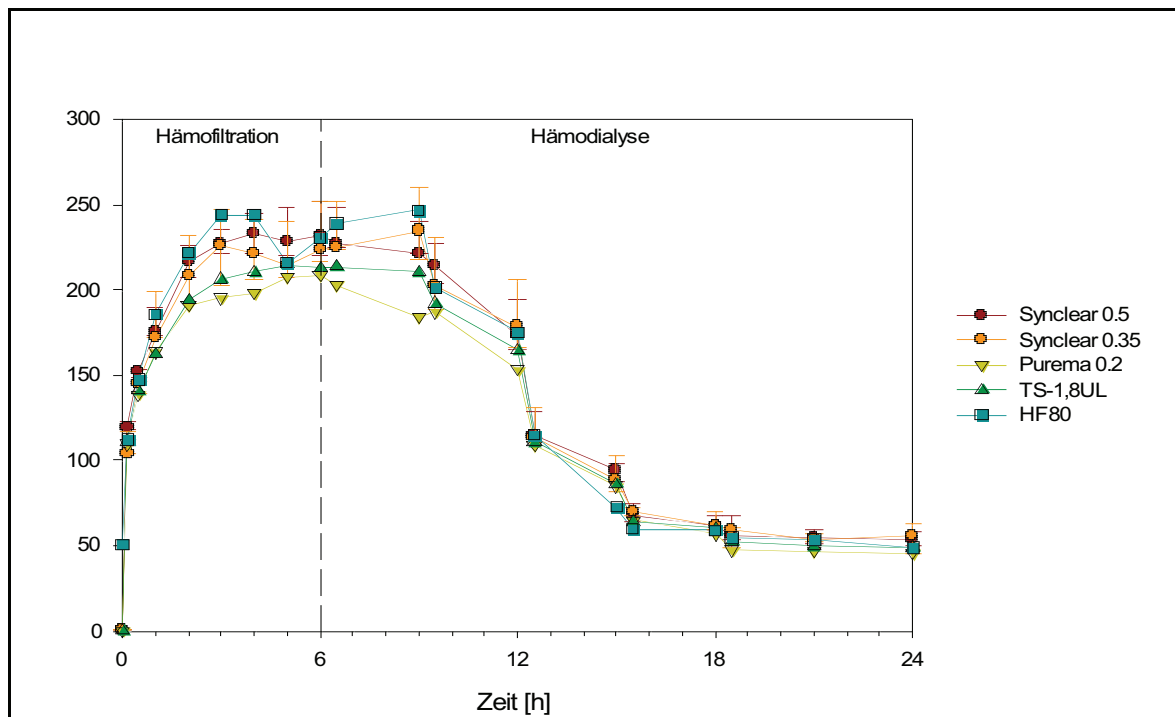


Abb. 25: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Kreatinin gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100 %). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Der Konzentrationsverlauf für Kreatinin im Filtrat, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes im Patientenmodell, zeigte für die Synclear 0.5-Membran einen Anstieg der Kreatinkonzentration während der Filtration auf 231,52 % (Abb. 25). In der anschließenden Dialyse sank die Konzentration bis auf 53,41 % nach 24 h und zwar schrittweise mit Erhö-

hung der Dialysatflussraten. Der Synclear 0.35-Filter ergab einen Anstieg der Kreatininkonzentration auf 223,95 % während der Filtration, gefolgt von einem Abfall nach dem Wechsel zur Dialyse auf 55,69 % nach 24 h. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran wurde mit 208,99 % der geringste Anstieg der Kreatininkonzentration aller Membranen während der sechsständigen Filtration verzeichnet. Unter Dialysebedingungen fiel die Konzentration dann bis auf 45,51 % nach 24 h. Bei der TS-1,8UL-Membran ergab sich während der Filtration ein Anstieg der Kreatininkonzentration im Filtrat auf 212,98 % bezogen auf die Ausgangskonzentration des Patientenmodells. Mit Umschalten zum Dialysemodus fiel die Kreatininkonzentration dann stetig bis auf 48,77 % zum Ende der Dialyse. Unter Verwendung der HF80-Membran zeigte sich ein Anstieg der Kreatininkonzentration bis in die ersten Stunden der Dialyse hinein auf 246,79 %. Im Anschluss fiel die Konzentration jedoch kontinuierlich ab und lag bei 48,72 % nach 24 h.

3.8.3 Kumulative Clearance

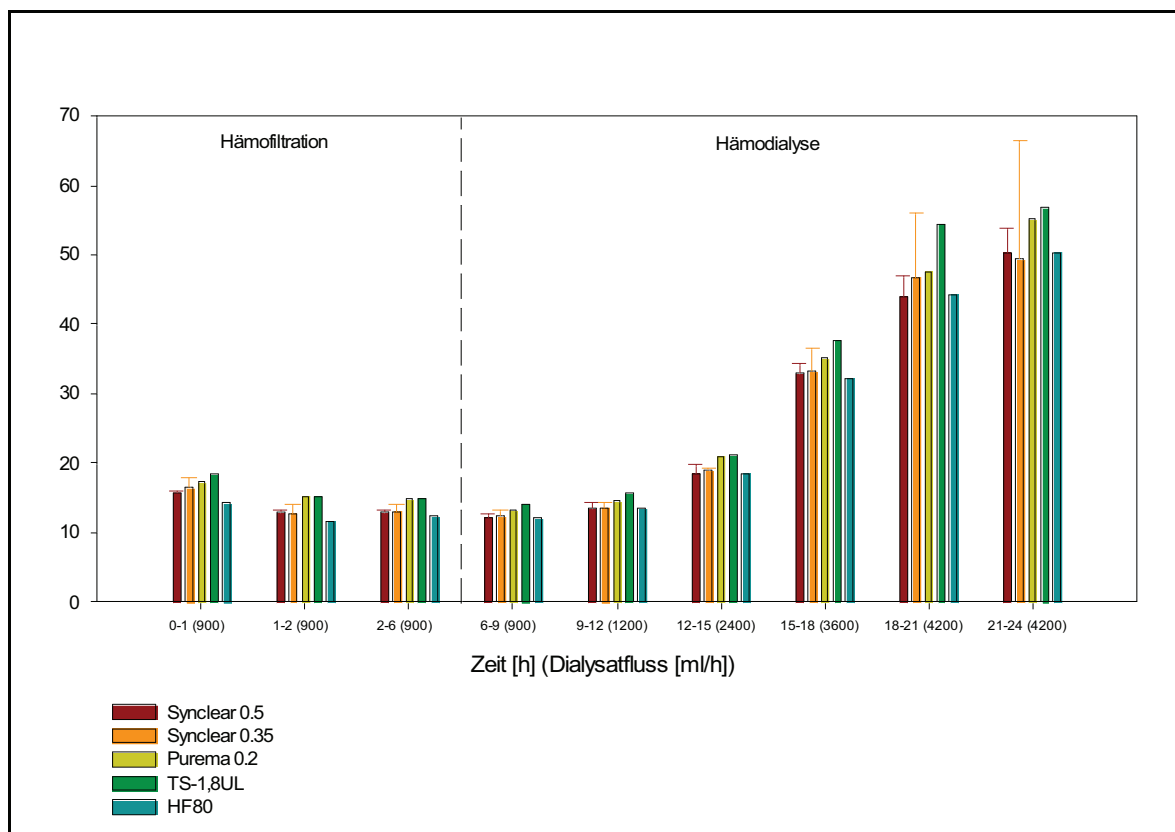


Abb. 26: Darstellung der **kumulativen Clearance** für Kreatinin gemessen im Patientenmodell über den angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Membranen bezüglich ihrer kumulativen Clearance für Kreatinin, zeigte sich für den Synclear 0.5-Filter eine annähernd stabile Clearance während der sechsständigen Filtration mit Werten zwischen 15,82 ml/min und 12,94 ml/min (Abb. 26). Im Dialysatmodus stieg die Clearance stetig mit Erhöhung der Flussraten und lag nach 24 h bei 50,30 ml/min. Die Synclear 0.35-Membran zeigte einen leichten Clearanceabfall von 16,50 ml/min in der ersten Stunde auf 12,80 ml/min im weiteren Verlauf. Unter Dialysebedingungen stieg die Kreatininclearance kontinuierlich und erreichte in den letzten drei Stunden bei 49,32 ml/min. Einen leichten Abfall der Clearance von der ersten auf die weiteren Stunden der Filtration wies auch die Purema 0.2-Membran auf. Nach Wechsel zum Dialysemodus stieg die Kreatininclearance dann mit steigenden Flussraten von 13,23 ml/min zu Beginn auf 55,12 ml/min zum Ende der Dialyse. Bei der TS-1,8UL-Membran lag die Clearance während der Filtration nach leichtem initialen Abfall konstant um 15 ml/min und stieg in der anschließenden Dialyse ebenfalls stetig an bis auf 56,71 ml/min. Unter Verwendung der HF80-Membran ergaben sich für die Kreatininclearance während der Filtration relativ konstante Werte zwischen 14,28 ml/min und 11,70 ml/min, gefolgt von einem Clearanceanstieg im Dialysemodus auf 50,27 ml/min.

3.9 Ammoniak

3.9.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

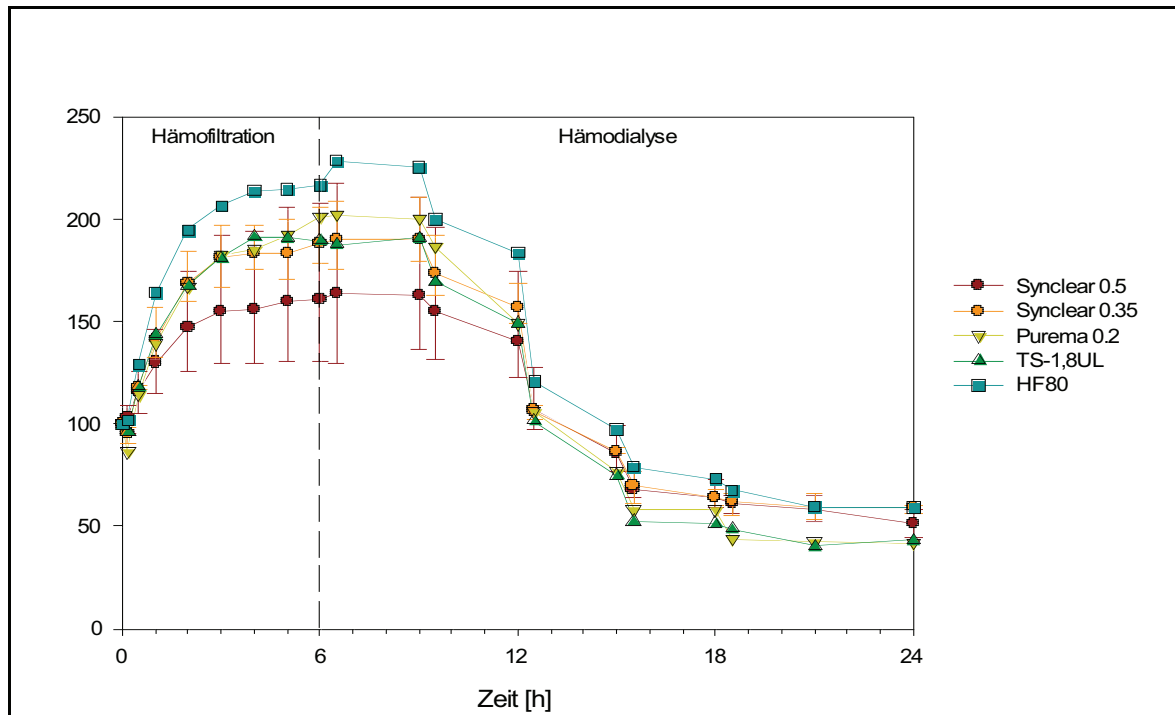


Abb. 27: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Ammoniak gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Ammoniakkonzentrationen in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten für die Synclear 0.5-Membran einen Anstieg in den ersten zwei Stunden der Filtration auf 140,86 % (Abb. 27). Im weiteren Verlauf blieb die Ammoniakkonzentration zunächst konstant bis in die ersten Stunden des Dialysemodus hinein und fiel nach den ersten drei Stunden der Dialyse dann allmählich bis auf 49,81 % nach 24 h, wobei sich eine jeweils deutliche Konzentrationsabnahme direkt nach Erhöhung des Dialysatflusses abzeichnete. Der Synclear 0.35-Dialysator ergab einen initialen Konzentrationsanstieg unter Filtrationsbedingungen auf 179,75 % der Ausgangskonzentration. Die restlichen drei Stunden der Filtration und die ersten drei Stunden der anschließenden Dialyse blieb die Ammoniakkonzentration weiter konstant um 180 %. Mit stufenweise erhöhten Dialysatflussraten fiel auch die Konzentration schrittweise ab und lag bei 60,13 % nach 24 h. Bei der Purema 0.2-Membran zeigte sich ein Anstieg der Ammoniakkonzentration im Filtrationsmodus auf 201,48 % der Ausgangskonzentration. Nach dem Wechsel zur Dialyse sank die Kon-

zentration bis auf 41,87 % und zwar jeweils auffällig stark nach Erhöhung der Dialysatflussraten. Unter Verwendung der TS-1,8UL-Membran ergab sich ein Konzentrationsanstieg für Ammoniak auf 191,58 % in den ersten vier Stunden der Filtration. Die folgenden fünf Stunden hielt sich die Ammoniakkonzentration stabil um 190 % der Ausgangskonzentration und fiel in den letzten 15 h der Dialyse bis auf 43,07 %. Auch hier zeigten sich deutlich stärkere Konzentrationsabnahmen direkt nach der jeweiligen Erhöhung des Dialysatflusses. Die HF80-Membran zeigte einen Anstieg der Ammoniakkonzentration im Patientenmodell auf 216,75 % während der Filtration, gefolgt von einem schrittweisen Konzentrationsabfall in Abhängigkeit der stufenweise beschleunigten Dialysatflussraten bis auf 59,16 % nach 24 h.

3.9.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

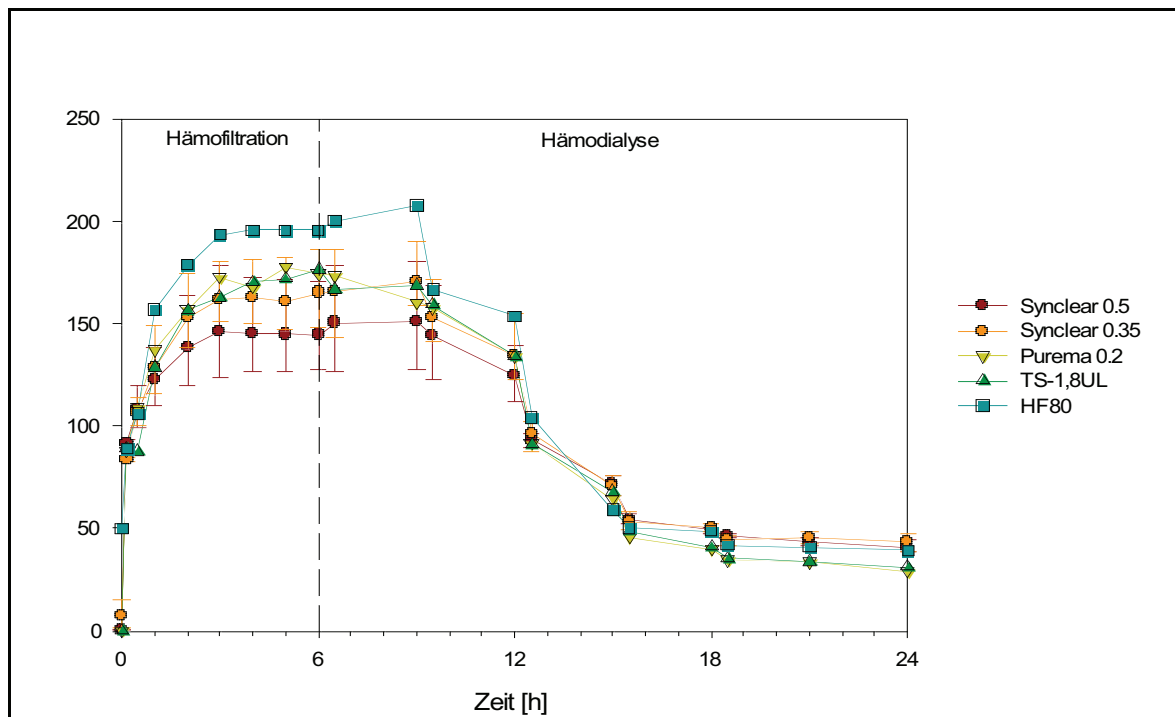


Abb. 28: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Ammoniak gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100 %). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Der Konzentrationsverlauf für Ammoniak im Filtrat, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes im Patientenmodell, zeigte für den Synclear 0.5-Filter in den ersten drei Stunden der Filtration einen Anstieg der Kreatininkonzentration auf 135,33 % mit im weiteren Verlauf annähernd gleichbleibenden Werten um 136 % (Abb. 28). Nach dem Wechsel zur Dialyse

sank die Ammoniakkonzentration schrittweise mit Erhöhung der Flussraten auf 39,23 % nach 24 h. Die Synclear 0.35-Membran ergab unter Filtrationsbedingungen einen Anstieg des Ammoniaks auf 160,87 %, gefolgt von einem Abfall der Konzentration im Zuge der Dialysatflusserhöhung auf 44,30 % nach 24 h. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran zeigte sich ein Anstieg der Ammoniakkonzentration auf 177,83 % zum Ende der sechsständigen Filtration. Im weiteren Verlauf sank die Konzentration unter Dialysebedingungen bis auf 29,06 % nach 24 h. Bei der TS-1,8UL-Membran ergab sich für die Ammoniakkonzentration ein Anstieg auf 176,73 % während der Filtration, dem sich ein stetiger Konzentrationsabfall bis auf 31,19 % im Dialysemodus mit steigenden Flussraten anschloss. Unter Verwendung der HF80-Membran stieg die Ammoniakkonzentration unter Filtrationsbedingungen über die ersten drei Stunden bis auf 193,72 % an und blieb im weiteren Verlauf der Filtration konstant um 195 %. Nach dem Wechsel zum Dialysemodus sank die Ammoniakkonzentration besonders nach jeder Erhöhung des Dialysatflusses und lag bei 39,27 % nach 24 h.

3.9.3 Kumulative Clearance

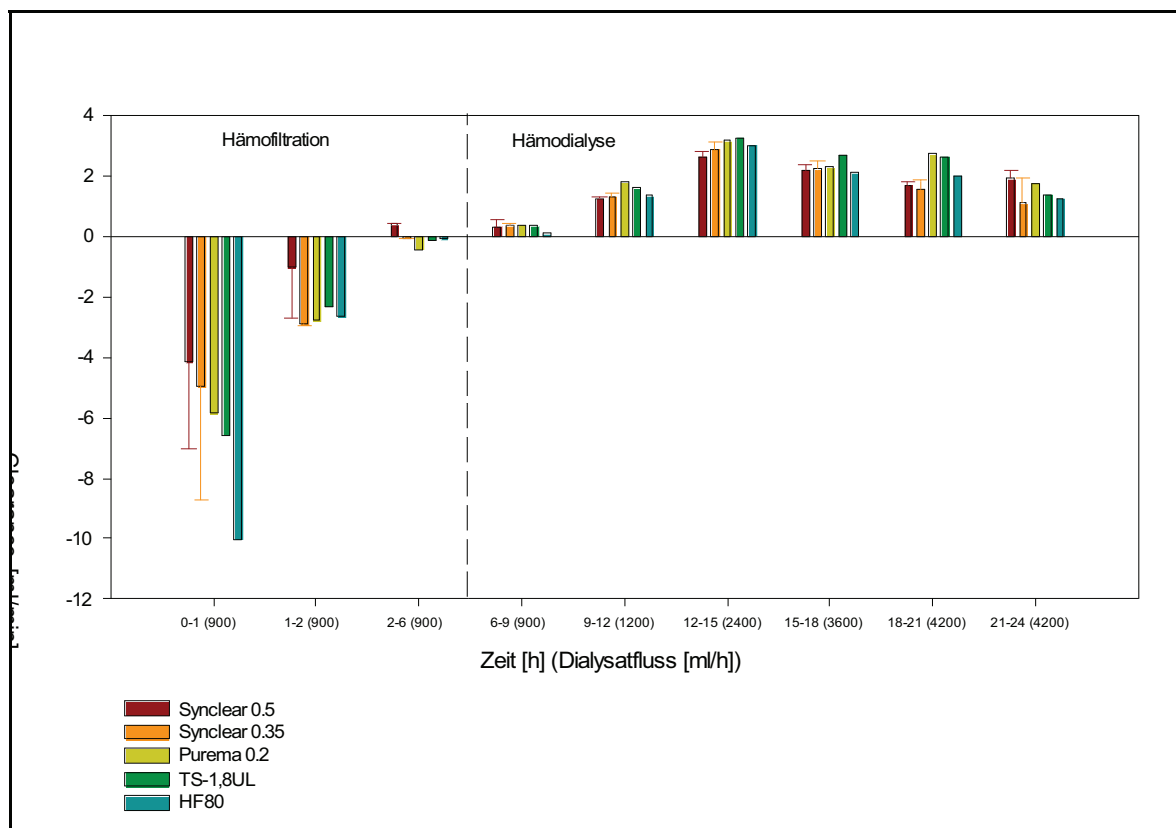


Abb. 29: Darstellung der **kumulativen Clearance** für Ammoniak gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Membranen bezüglich ihrer kumulativen Clearance für Ammoniak zeigte sich für die Synclear 0.5-Membran zu Beginn der sechsstündigen Filtration eine negative kumulative Clearance für Ammoniak von -4,1 ml/min, die jedoch stetig anstieg und zum Ende der Filtration bei 0,40 ml/min lag (Abb. 29). Im Dialysemodus stieg die Clearance in den ersten neun Stunden weiter bis auf 2,64 ml/min und fiel im weiteren Verlauf der Dialyse wieder leicht ab bis auf 1,69 ml/min. Ähnlich verhielt sich auch der Synclear 0.35-Filter mit einem Anstieg der kumulativen Clearance unter Filtrationsbedingungen von -4,97 ml/min auf -0,07 ml/min, gefolgt von einem weiteren Anstieg bis zur neunten Stunde des Dialysemodus auf 2,89 ml/min. Anschließend zeigte sich ein leichter Rückgang der Clearance, so dass sie nach 24 h bei 1,11 ml/min lag. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran zeigten sich ähnliche Werte, wie bei den oben beschriebenen Membranen. Die Clearance nahm bis zur neunten Stunde des Dialysatmodus kontinuierlich von -5,85 ml/min auf 3,18 ml/min zu, um dann leicht zu sinken und nach 24 h bei 1,77 ml/min zu liegen. Gleiches ergab die TS-1,8UL-Membran, unter der die kumulative Clearance für Ammoniak von anfänglich -6,58 ml/min bis zur ersten Hälfte der Dialyse auf 3,26 ml/min anstieg, dann jedoch wieder auf 1,39 ml/min nach 24 h fiel. Die HF80-Membran zeigte die anfänglich niedrigste Clearance der verwendeten Membranen von -10,01 ml/min für Ammoniak. Auch hier nahm die Clearance bis zur neunten Stunde des Dialysemodus bis auf 3,00 ml/min zu und sank anschließend wieder auf 1,26 ml/min.

3.10 Albumin

3.10.1 Konzentrationsverlauf über 24 h im Patientenmodell

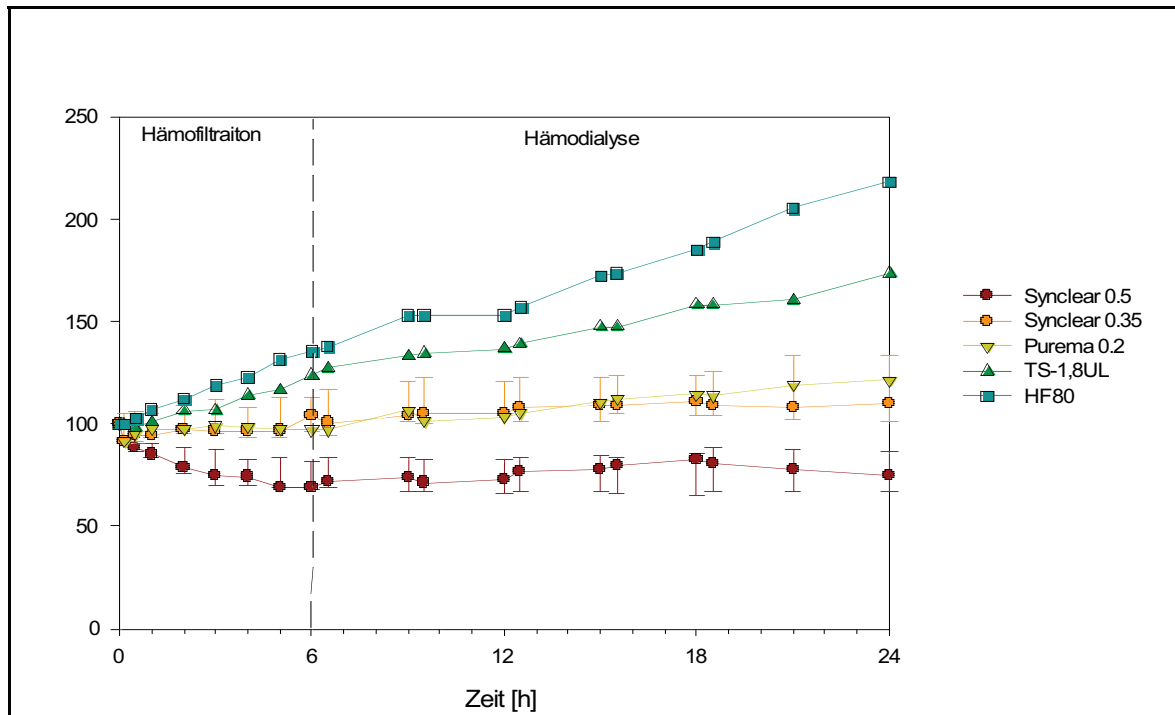


Abb. 30: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Albumin gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Die Albuminkonzentrationen in %, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, zeigten für den Synclear 0.5-Filter einen Abfall während der ersten sechs Stunden im Filtrationsmodus auf 68,67 % (Abb. 30). Nach Umschaltung in den Dialysemodus stieg die Albuminkonzentration wieder leicht an und blieb konstant bei Werten um 80 % der Ausgangskonzentration. Die Synclear 0.35-Membran ergab innerhalb der ersten 10 min einen Abfall um knapp 10 % der Ausgangskonzentration auf 91,54 % und zeigte im gesamten weiteren Verlauf einen leichten Anstieg bis auf 110,49 % der Ausgangskonzentration nach 24 h. Unter Verwendung der Purema 0.2-Membran fiel in den ersten 10 min die Albuminkonzentration auf 91,63 % des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf der Filtration schwankte die Albuminkonzentration durchweg sehr eng um 98 % um nach dem Wechsel zur Dialyse langsam auf 121,46 % nach 24 h anzusteigen. Die TS-1,8UL-Membran zeigte in den ersten 30 min einen leichten Konzentrationsabfall des Albumins auf 98,57 % der Ausgangskonzentration, gefolgt von einem kontinuierlichen Konzentrationsanstieg auf 173,81 % der

Ausgangskonzentration nach 24 h. Bei der HF80-Membran ließ sich über die gesamten 24 h der Versuchsdauer ein gradueller Anstieg der Albuminkonzentration auf 218,39 % nach 24 h verzeichnen.

3.10.2 Konzentrationsverlauf über 24 h im Filtrat

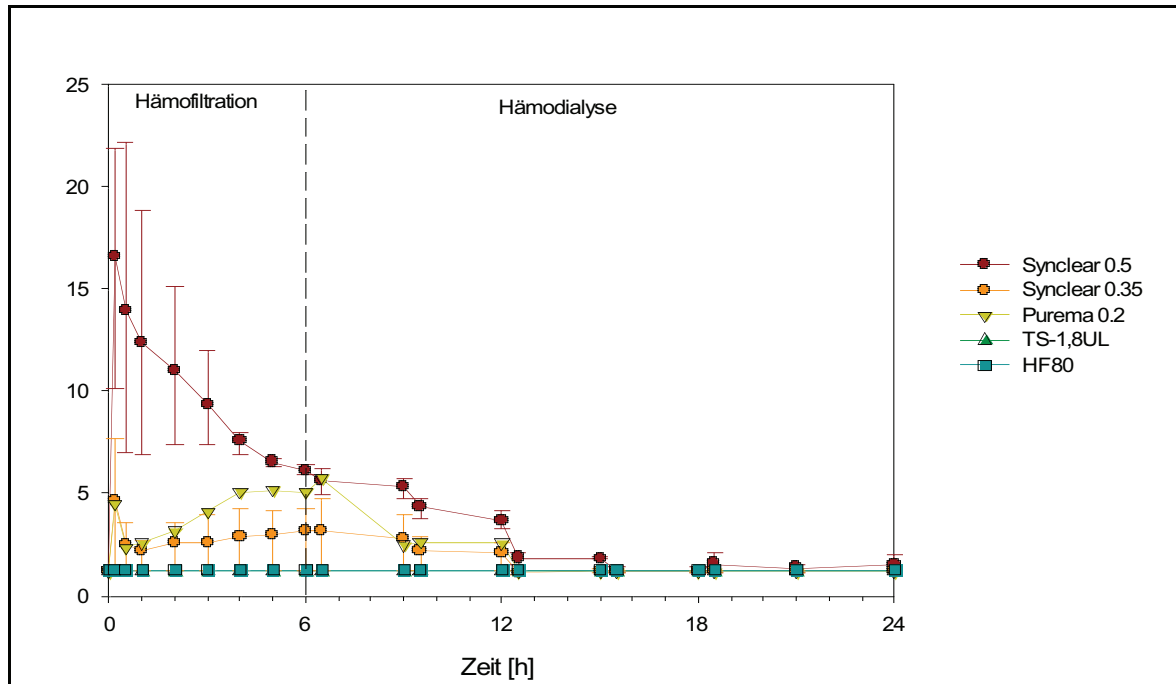


Abb. 31: Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Ammoniak gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen high-flux Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100 %). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).

Der Konzentrationsverlauf für Albumin im Filtrat, bezogen auf 100 % der Ausgangskonzentration im Patientenmodell, zeigte für den Synclear 0.5-Filter in den ersten zehn Minuten der Filtration einen Anstieg auf 16,86 %, gefolgt von einem raschen Konzentrationsabfall bis auf 6,27 % zum Ende der Filtrationsphase (Abb. 31). In den ersten 6 h des Dialysemodus war zunächst noch ein geringer Abfall der Albuminkonzentration im Filtrat zu verzeichnen, in den letzten 9 h blieb sie dann konstant bei 1,5 %. Unter Verwendung der Synclear 0.35-Membran ließ sich nach den ersten 10 min ein Konzentrationsanstieg auf 4,67 % verzeichnen. In den folgenden Stunden des Filtrationsmodus, sowie in den ersten 6 h des Dialysemodus lag die Konzentration relativ gleichbleibend zwischen 2 und 3 % und in den letzten 12 h konstant um 1,20 %. Die Purema 0.2-Membran ergab einen Konzentrationsanstieg im Filtrat auf 4,48 % nach 10 min, gefolgt von einem Abfall auf 2,36 %

nach 30 min. Zum Ende der Filtrationsphase zeigte sich ein erneuter Anstieg auf 5,19 %. Nach dem Wechsel zum Dialysemodus fiel die Konzentration stetig bis auf 1,18 %. Unter Verwendung der TS-1,8UL-Membran ließ sich eine durchgehend niedrige Konzentration um 1,20 % verzeichnen. Ähnlich für die HF80-Membran, für die konstant Werte um 1,28 % gemessen wurden.

4 DISKUSSION

Leiden Patienten unter einer chronischen Lebererkrankung, reichern sich aufgrund der eingeschränkten Entgiftungsleistung der Leber sowie im Rahmen weiterer Komplikationen wasserlösliche und proteinaffine Substanzen im Körper an. Bisher gibt es unterschiedliche Therapieansätze, um diese Substanzen entweder übergangsweise bis zur Lebertransplantation oder – im Falle eines akuten Leberversagens – über einen begrenzten Zeitraum aus dem Körper zu entfernen. Für wasserlösliche Substanzen hat sich die Hämodialyse als ein bewährtes und effektives Verfahren etabliert, durch das Substanzen wie beispielsweise Kreatinin oder Harnstoff zügig dem Organismus entzogen werden können (Kuhlmann 2008; Canaud 2009). Eine Weiterentwicklung dessen stellen extrakorporale Entgiftungsverfahren wie MARS oder Prometheus dar, deren Ansätze auf einer kombinierten Elimination sowohl der wasserlöslichen als auch der albumingebundenen Toxine beruhen. Letztgenannte Verfahren basieren zu Teilen auf dem Mechanismus der Adsorption und stoßen durch Sättigungsphänomene hinsichtlich Entgiftungseffektivität über kurz oder lang an ihre Grenzen (Rozga 2006).

Andere gegenwärtige Therapieansätze bedienen sich der Hämo(dia)filtration in Kombination mit Plasmaexchange und führen so zu einer effektiven Entfernung der albumingebundenen Substanzen aus dem Blut. In Studien konnte unter Dialysatflussraten zwischen 600 und 900 ml/h bei diesen Verfahren bisher keine zufriedenstellende Entgiftung der wasserlöslichen Toxine erreicht werden. Dies ist jedoch bei der hohen Rate an niereninsuffizienten Patienten innerhalb des betroffenen Patientenkollektivs von großer Bedeutung (Mori, Eguchi et al. 2002; Nakae, Igarashi et al. 2008). Die in dieser Arbeit untersuchte Hämofiltration in Kombination mit Hämodialyse über *large-pore* Membranen unter Einsatz hoher Dialysatflussraten bis 4200 ml/h ist daher eine Weiterentwicklung dieser Versuchsansätze, um den komplexen Anforderungen, die an die extrakorporale Leberersatztherapie gestellt werden, gerecht zu werden.

4.1 Membranverhalten proteingebundener Substanzen

Im folgenden Abschnitt soll auf das Verhalten der proteingebundenen Substanzen konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin, Gesamtbilirubin, Bromosulfophthalein, Gallensäure und auf die Trägersubstanz Albumin eingegangen werden. Dies geschieht in Bezugnahme auf die Konzentrationsverläufe im Patientenmodell und im Filtrat und auf die kumulativen Clearances der jeweiligen Substanzen unter Verwendung der unterschiedlichen offenporigen und marktüblichen *high-flux* Membranen im Hämofiltrations- und Hämodialysemodus.

4.1.1 Gallensäure

Für die Chenodesoxycholsäure weisen bereits die höherpermeablen Produkte der kommerziellen Membranen eine gute Entfernbarekeit auf. Bei der Synclear 0.35-Membran und den marktüblichen *high-flux* Membranen ließen sich patientenseitig vergleichbare Konzentrationsverläufe für Gallensäure beobachten, die jedoch über den gesamten Versuchszeitraum hinweg oberhalb des Konzentrationsverlaufes der Synclear 0.5-Membran lagen. Unter Verwendung der Synclear 0.5-Membran ergab sich eine signifikant effektivere Elimination der Gallensäure als unter Verwendung der Synclear 0.35-Membran ($p < 0.01$) und der marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80 ($p = 0.01$). Hier zeigen sich offenbar wieder die besseren Filtrationseigenschaften der Synclear 0.5-Membran, die mit ihren vergleichsweise offenen Poren zu einer effektiveren Elimination von Gallensäure führt. Filtratseitig liegt die Konzentration von Gallensäure dementsprechend unter Verwendung der Synclear 0.5-Membran am höchsten, so dass sich auch hier die besseren Eliminationseigenschaften widerspiegeln.

4.1.2 Bromosulfophthalein

Für BSP ergab sich eine deutliche Überlegenheit der Synclear 0.5-Membran gegenüber der Synclear 0.35-Membran ($p < 0.01$) und den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80 ($p = 0.01$) bezüglich der Entgiftungskapazität. Bei keiner der getesteten Membranen zeigte sich jedoch ein signifikanter Abfall der BSP-Konzentration in der Patientenlösung, weder während der Hämofiltration noch während der Hämodialyse. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei dem Zufuhrmodell im Leerversuch offenbar sehr hohe Zudosierungsraten gewählt wurden. Da das Zudosierungsmodell für das Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) entwickelt wurde und es unter Verwendung dessen zu keinem nennenswerten Anstieg der BSP-Konzentration in der Patientenlösung kam (Szyszkowitz 2008), ist anzunehmen, dass das MARS-Verfahren eine weitaus höhere Entgiftungskapazität für BSP besitzt. Diese Überlegungen werden durch die hier ermittelten Clearancewerte für BSP gestützt, die trotz plasmaseitig unzureichend abfallenden BSP-Konzentrationen über den gesamten Versuchszeitraum hohe Werte vorwiesen. Trotz positiver Clearances und deutlich messbarer Konzentrationen im Filtrat ist bei dem hier angewandten Verfahren eine effektive Entfernung des BSP offenbar nicht möglich. So wird die Vermutung bestätigt, dass zum einen die Zudosierungsraten für BSP in den Leerversuchen für das MARS-Verfahren sehr hoch waren, zum anderen jedoch, dass das MARS-Verfahren zu deren Entfernung im Stande ist und in dieser Hinsicht die Albumindialyse eine größere Effektivität als die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte *large-pore* Hämodiafiltration aufweist.

4.1.3 Konjugiertes Bilirubin

Die Synclear 0.5-Membran erwies sich über den gesamten Zeitraum der Hämofiltration und der Hämodialyse als effektiver bezüglich der Entfernung des konjugierten Bilirubins aus der ‚Patientenlösung‘ als die Synclear 0.35-Membran und als die marktüblichen *high-flux* Membranen. Einzig bei der Synclear 0.5-Membran zeichnete sich nicht nur während der Hämofiltration, sondern auch während der Hämodialysephase ein relevanter Abfall der Konzentration des konjugierten Bilirubins ab, am ehesten bedingt durch die günstigeren Filtrationsbedingungen der Synclear 0.5-Membran mit relativ offenen Poren im Vergleich zu der Synclear 0.35-Membran und zu den marktüblichen *high-flux* Membranen. Möglicherweise aufgrund der größeren Innenoberfläche und der damit günstigeren Adsorptionseigenschaften liegt die Entgiftungskapazität der Purema 0.2-Membran für konjugiertes Bilirubin im Ganzen dennoch über der Synclear 0.35-Membran. Dies zeigte sich nicht nur durch die im Vergleich niedrigeren Plasmakonzentrationen, sondern auch durch eine nahezu durchgängig höhere Clearance unter Verwendung der Purema 0.2-Membran. Die marktüblichen *high-flux* Dialysatoren TS-1,8UL und HF80 schnitten bezüglich der Entfernung des konjugierten Bilirubins insgesamt unbefriedigend ab. Es ergab sich trotz positiver Clearances über den gesamten Versuchszeitraum ein Anstieg der Bilirubinkonzentration im Plasma des Patientenmodells ohne nennenswerten Unterschied zwischen Hämofiltrations- und Hämodialysemodus.

Ähnlich wie bei der Gallensäure kam es unter Verwendung aller Membranen nach anfänglich hohen Konzentrationen zu einem Konzentrationsabfall des Bilirubins im Diafiltrat, der sich besonders nach Umschaltung auf den Hämodialysemodus bemerkbar machte. Hierfür ist weniger eine rückläufige Elimination der Substanzen aus dem Plasmapool, sondern vielmehr ein Verdünnungseffekt mit der Dialysatlösung verantwortlich, der mit steigenden Dialysatflussraten stetig zunahm. Dies wird durch Berechnung der absoluten Stoffmengen im Filtrat deutlich, wobei der Einfluss der unterschiedlichen Dialysatvolumina auf die Konzentration berücksichtigt wird. Die folgende Abbildung zeigt die absoluten Stoffmengen berechnet für Gesamtbilirubin im Filtrat (Abb. 32).

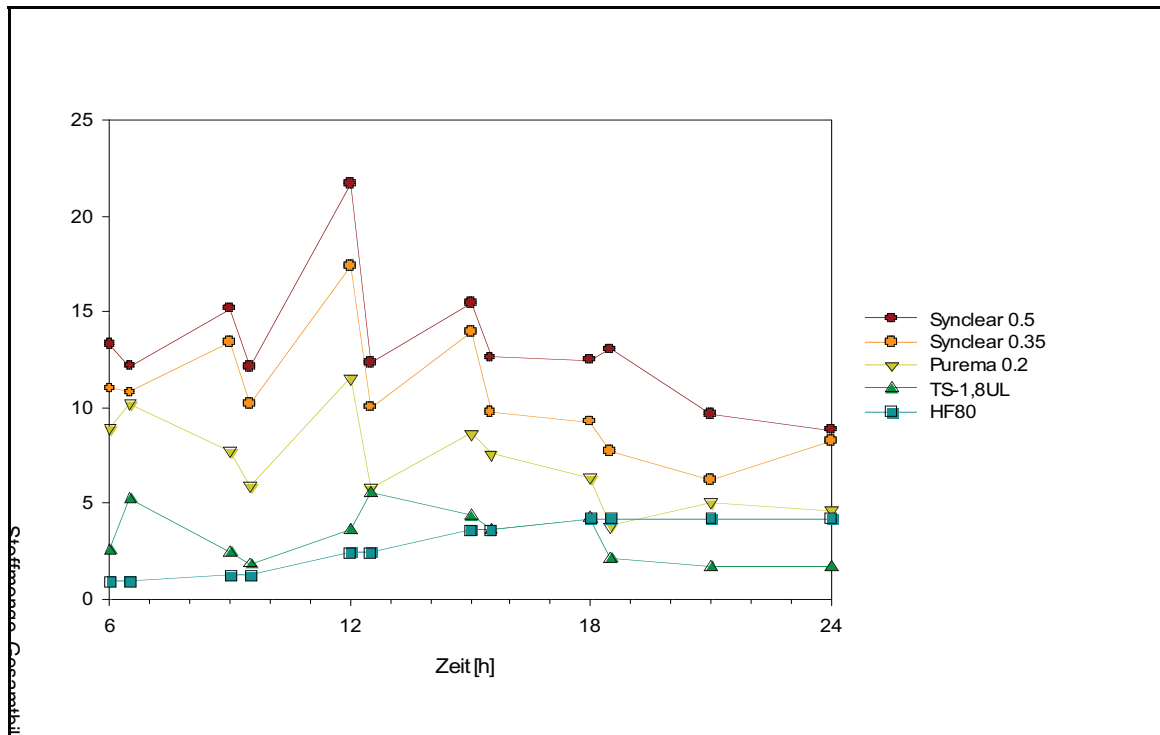


Abb. 32: Darstellung der absoluten Stoffmengen [µmol] gemessen im Filtrat über den Zeitraum der 18-stündigen Dialysephase für Gesamtbilirubin. Vergleich der Mittelwerte für die Testmembranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Die kumulative Clearance unterstützt diese Annahme, da sie über den gesamten Versuchszeitraum unter Verwendung aller Membranen positiv blieb und somit die Entfernungsrate des konjugierten Bilirubins durchgehend über der Zudosierungsrate lag.

4.1.4 Gesamtbilirubin

Für Gesamtbilirubin zeigte sich erwartungsgemäß eine Kombination aus den Phänomenen, die für das konjugierte und unkonjugierte Bilirubin beobachtet wurden. Der Synclear 0.5-Testfilter zeigte sowohl im Vergleich mit der Synclear 0.35-Membran ($p < 0.01$) als auch im Vergleich mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren ($p = 0.01$) signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Entgiftungskapazität. Patientenseitig war der Abfall des Gesamtbilirubins unter Verwendung der Synclear 0.5-Membran größer als unter Verwendung der Purema 0.2-Membran, die wiederum besser abschnitt als die Synclear 0.35-Membran. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen für das konjugierte und unkonjugierte Bilirubin und spiegelt eine Zusammensetzung aus Adsorptionsprozessen, die vermutlich besonders bei der Purema 0.2-Membran eine Rolle spielen, und aus Filtrationsvorgängen, für die die Synclear 0.5-Membran die besten Ergebnisse zeigt, wider. Die Messergebnisse der kumulativen Clearances für die jeweiligen Membranen decken sich

mit den Konzentrationsverläufen in der Patientenlösung und ergaben die höchste Clearance für die Synclear 0.5-Membran, gefolgt von der Purema 0.2- und Synclear 0.35-Membran. Die Filtrat- bzw. Dialysatseite, die offenkundig nur eine Aussage über die Filtrationsprozesse macht, zeigte dabei, dass die Synclear 0.5-Membran besser als die Synclear 0.35- und die Purema 0.2-Membran das Gesamtbilirubin filtriert und stützt somit die beschriebenen Phänomene der Kombination aus Adsorption und Filtration.

4.1.5 Unkonjugiertes Bilirubin

Wie auch beim konjugierten Bilirubin erwies sich die Synclear 0.5-Membran als signifikant effektiver bezüglich der Entgiftung des unkonjugierten Bilirubins als die Synclear 0.35-Membran ($p < 0.01$) und zeigte auch im Vergleich mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren insgesamt eine deutlich höhere Clearance. Plasmaseitig ergab sich jedoch nicht nur unter Verwendung der Synclear 0.5-Membran, sondern auch bei der Purema 0.2-Membran ein beachtlicher Abfall der Bilirubinkonzentration über die gesamte Versuchsdauer hinweg, der zum Ende hin den der Synclear 0.5-Membran sogar übertraf. Unter Berücksichtigung der Filtratwerte, die demgegenüber eine deutlich höhere Effektivität für die Synclear 0.5-Membran widerspiegeln, lässt sich die sichtbar gute Entgiftungsleistung der Purema 0.2-Membran am ehesten mit ihren speziellen Adsorptionseigenschaften für unkonjugiertes Bilirubin erklären. Möglicherweise spielt hier die innere Porenstruktur der Purema 0.2-Membran für das unkonjugierte Bilirubin eine noch größere Rolle als für das konjugierte. Die Membran bietet mit ihrer geringeren Porengröße eine große Gesamtoberfläche und somit auch eine größere Adsorptionsfläche, für die vermutlich speziell das unkonjugierte Bilirubin eine besonders hohe Affinität zeigt. Adsorptionsphänomene können neben der Filtration durchaus zur Entfernung von Substanzen aus dem Blut beitragen. Für einige Substanzen, zum Beispiel kleinmolekulare Proteine und Peptide oder Albumin, sind diese Mechanismen in der Literatur beschrieben (Huang, Gao et al. 2009). So liegt die Vermutung nahe, dass dies auch in diesem Fall eine denkbare Ursache der vergleichsweise hohen Clearance für unkonjugiertes Bilirubin unter Verwendung der Purema 0.2-Membran darstellt. Geht man von Adsorptionsphänomenen unter Verwendung der Purema 0.2-Membran während der Hämofiltration aus, so ermöglichten die hohen Dialysatflussraten durch Auswaschung unter Umständen wieder ein gewisses Maß an Durchgängigkeit der vorübergehend verklebten Poren. Dafür sprächen die im Verlauf der Versuchsreihe rückläufigen Clearances für unkonjugiertes Bilirubin, die sich nur unter sehr hohen Dialysatflussraten zum Ende hin wieder auf knapp 1 ml/min steigern ließen.

4.2 Membranverhalten von Albumin

Albumin ist das wichtigste Trägerprotein für Bilirubin und Gallensäure im menschlichen Organismus (Kragh-Hansen, Chuang et al. 2002). Da Bilirubin fast ausschließlich an Albumin gekoppelt transportiert und daher zu einem Teil in Bindung an das Albumin über die Membran entfernt wird, korrelieren die Konzentrationsverläufe von Albumin im Plasma mit denen des Bilirubins. Durch die starke Albuminbindung liefert die Betrachtung des unkonjugierten Bilirubins wichtige Informationen bezüglich der Entgiftungseffektivität albumingebundener Substanzen aus dem Blut. Problematisch ist in diesem Zusammenhang die Gratwanderung zwischen einer effektiven Entfernung albumingebundener Substanzen und einem gleichzeitig limitierten Verlust des Trägerproteins Albumin.

Betrachtet man den Konzentrationsverlauf von Albumin im Plasma über den gesamten Versuchszeitraum, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Membranverhalten bezüglich des Albuminverlustes zwischen der Synclear 0.5-Membran und der Synclear 0.35-Membran ($p < 0.01$) sowie zwischen der Synclear 0.5-Membran und den konventionellen Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80 ($p < 0.01$). Unter Verwendung des Synclear 0.5-Testfilters fiel die Albuminkonzentration um 25 % des Ausgangswertes. Das entspricht einem mittleren Verlust von 19 g/l über die 24 h der Versuchsdauer. Wie erwartet geht mit der hohen Clearance albumingebundener Toxine unter Verwendung der offenen Synclear 0.5-Membran so auch ein gewisser Albuminverlust einher. Im weiteren Verlauf ließ sich jedoch der unter Filtrationsbedingungen durch Konvektionsströme entstandene Albuminverlust durch den Wechsel zum Hämodialysemodus verringern (Abb. 30).

Der physiologische Albuminverlust beim Menschen beträgt 12-15 g/d, wobei 30 % des Albumins über die Leber, die Nieren, den Magen-Darm-Trakt und andere Körperflüssigkeiten wie Gallensäuren, Tränenflüssigkeit und Schweiß abgebaut respektive ausgeschieden werden. (Rothschild, Oratz et al. 1975; Weigand 1977). Unter Berücksichtigung des kritischen und lebensbedrohlichen Gesundheitszustandes von Patienten im Leberversagen muss in diesem Zusammenhang der klinische Nutzen einer effektiven Entgiftung gegen die Risiken, die ein Albuminverlust im Zuge der Therapiemaßnahme mit sich bringt, abgewogen werden. Ergänzend besteht während und nach Abschluss der Therapie die Möglichkeit, den Albuminhaushalt und den Verlust an Proteinen ähnlicher Größe (wie zum Beispiel Antithrombin III) durch Albuminsubstitution und/oder Gabe von *fresh frozen plasma* wieder zu normalisieren.

Die Synclear 0.35-Membran zeigte über 24 h insgesamt einen Anstieg der Albuminkonzentration um 10 % des Ausgangswertes. Das entspricht einer absoluten Albuminmenge von 12 g/l über 24 h. Bei den marktüblichen *high-flux* Membranen ließ sich ein Albumin-

zuwachs von 74 % der Ausgangskonzentration (entsprechend einer absoluten Albuminmenge von 58 g/l) über 24 h verzeichnen. Bei beiden Membrangruppen lag demnach die Clearance für Albumin unter der Zudosierungsrate. Unter Verwendung der Synclear 0.35-Membran – mit einer noch relativ hohen Albumindurchlässigkeit (Siebkoeffizient für Albumin 0.35) – entstand annähernd ein Gleichgewicht zwischen Albuminverlust und Albuminzudosierung. Bei den albuminundurchlässigen marktüblichen *high-flux* Membranen stieg die Albuminkonzentration ähnlich der Bilirubin- und Gallensäurekonzentration kontinuierlich an. Erwartungsgemäß bestand auch hier ein Zusammenhang zwischen den Clearances für Albumin und denen der albumingebundenen Toxine.

Tab. 6: Verhältnis von Toxinkonzentration zu Albuminkonzentration in der Plasmalösung und im Filtrat für die albumingebundene Substanz unkonjugiertes Bilirubin unter Verwendung der Membranen Synclear 0.5, Purema 0,2 und HF80 zu ausgewählten Zeitpunkten.

Unkonjug. Bilirubin (Toxin/Albumin)	Synclear 0.5		Purema 0.2		HF80	
	6 h	24 h	6 h	24 h	6 h	24 h
Plasmalösung	0,84	0,91	0,59	0,38	0,75	0,49
Filtrat	0,24	0,06	0,11	0,08	0,45	0,44

Tab. 7: Verhältnis von Toxinkonzentration zu Albuminkonzentration in der Plasmalösung und im Filtrat für die wasserlösliche Substanz Kreatinin unter Verwendung der Membranen Synclear 0.5, Purema 0,2 und HF80 zu ausgewählten Zeitpunkten.

Kreatinin (Toxin/Albumin)	Synclear 0.5		Purema 0.2		HF80	
	6 h	24 h	6 h	24 h	6 h	24 h
Plasmalösung	3,09	0,61	1,98	0,39	1,60	0,21
Filtrat	37,90	35,60	41,22	38,57	193,93	40,93

Tab. 6 und Tab. 7 machen deutlich, dass das Verhältnis der albumingebundenen Toxine zum Albumin (hier dargestellt am Beispiel von unkonjugiertem Bilirubin) im Plasma und Filtrat für die dargestellten Membranen ähnlich ist. Die Entfernung der proteingebundenen Substanzen findet also in erster Linie an das Albumin gebunden statt. Bei den Membranen mit niedrigen oder negativen Albuminclearances war demnach keine zufriedenstel-

lende Entfernung der albumingebundenen Toxine zu verzeichnen. Im Vergleich dazu zeigt sich bei der Entfernung der wasserlöslichen Substanz Kreatinin keine Korrelation mit der Albuminkonzentration, sondern ein deutlich höherer Toxin/Albumin-Quotient im Filtrat verglichen mit dem Plasma.

4.3 Membranverhalten wasserlöslicher Substanzen

Das Verhalten der wasserlöslichen Substanzen Harnstoff, Kreatinin und Ammoniak soll im Folgenden im Hinblick auf die Konzentrationsverläufe im Patientenmodell und im Filtrat und auf die ermittelten kumulativen Clearances unter Verwendung der unterschiedlichen offenporigen und marktüblichen *high-flux* Membranen im Hämofiltrations- und Hämodialysemodus betrachtet werden.

4.3.1 Harnstoff

Insgesamt bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Membranen hinsichtlich ihrer Entgiftungskapazität für Harnstoff. Lediglich zwischen der Synclear 0.5- und der Synclear 0.35-Membran ließ sich ein starker Trend ($P = 0.06$) zugunsten des Synclear 0.5-Testfilters verzeichnen. Im Hämofiltrationsmodus zeigte sich bei allen eingesetzten Membranen ein vergleichbar unbefriedigendes Ergebnis bezüglich der Entfernung des Harnstoffes. Plasmaseitig stieg die Harnstoffkonzentration trotz Clearances zwischen 10 ml/min und 20 ml/min unter Verwendung aller Membranen während der Filtration um ein Vielfaches der Ausgangskonzentration an. Bei der gewählten Zudosierungsrate gewährleistet eine Flussrate von 900 ml/h, wie sie hier angewendet wurde, unter Filtrationsbedingungen offenbar keine suffiziente Entfernung des Harnstoffs aus dem Kreislaufsystem. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Studien bezüglich der Entfernung von Harnstoff mittels Hämofiltration und Hämodiafiltration (Gouyon, Petion et al. 1994; Gouyon, Francoise et al. 1997). Im Dialysemodus zeigte sich hingegen bei allen getesteten Membranen eine beträchtliche Steigerung der Elimination von Harnstoff. Auffällig ist die hohe Harnstoffkonzentration im Filtrat unter Verwendung der HF80-Membran. Im Vergleich mit den anderen Membranen weist die HF80-Membran gleichzeitig die geringste Clearance für Harnstoff auf. Dies ließe sich, ähnlich den Phänomenen bei der Entfernung des unkonjugierten Bilirubins, möglicherweise mit speziellen Adsorptionseigenschaften für Harnstoff erklären, die im Vergleich zu den anderen Membranen bei der HF80-Membran schwächer ausgeprägt seien könnten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass offenporige Membranen (besonders der Synclear 0.5-Testfilter) in der Lage sind, unter Dialysebedingungen ebenso zu einer effektiven

Entfernung kleinmolekularer, wasserlöslicher Substanzen wie Harnstoff beizutragen wie herkömmliche *high-flux* Dialysatoren.

4.3.2 Kreatinin

Bezüglich der Entfernung des Kreatinins ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Membranen feststellen. Es zeigte sich für Kreatinin unter Filtrationsbedingungen eine vergleichbar schlechte Entgiftungsleistung sowohl bei den herkömmlichen Dialysatoren als auch bei den offenporigen Membranen. Plasmaseitig stieg die Kreatininkonzentration kontinuierlich an, so dass auch hier geschlussfolgert werden kann, dass bei entsprechend hohen Zudosierungsraten eine Flussrate von 900 ml/h im Filtrationsmodus nicht zu einer suffizienten Entgiftung führt.

Anders wiederum in der Dialysephase, in der steigende Dialysatflussraten (bis hin zu 4200 ml/h) bei allen verwendeten Membranen zu einer raschen Abnahme der Kreatininkonzentration im Patientenmodell führten und eine effiziente Elimination des Kreatinins bewirkten. Dies spiegelt auch die kumulative Clearance für Kreatinin wider, da mit steigenden Flussraten während der Dialysephase eine deutliche Zunahme der Kreatininclearance einherging.

4.3.3 Ammoniak

Ammoniak verhält sich unter Filtrations- und Dialysebedingungen ähnlich wie die anderen beiden kleinmolekularen, wasserlöslichen Substanzen Harnstoff und Kreatinin. Auch für Ammoniak ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Membranen. Zunächst kam es im Filtrationsmodus weder bei den offenporigen Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35, noch bei den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80 zu einer Elimination des Ammoniaks. Vielmehr kam es unter Verwendung aller Membranen zu einem nennenswerten Konzentrationsanstieg im Patientenmodell. Mit Beginn der Dialysephase wurde die Entgiftung mit steigenden Dialysatflussraten jedoch effektiver und es zeigte sich ein Rückgang der Ammoniakkonzentration im Patientenplasma.

Im Gegensatz zu den anderen kleinmolekularen, wasserlöslichen Substanzen Kreatinin und Harnstoff ließ sich für Ammoniak zu Beginn der Filtrationsphase bei allen Membranen eine negative kumulative Clearance und im weiteren Verlauf des Dialysemodus eine erheblich niedrigere Clearance als bei Harnstoff und Kreatinin beobachten. Dies legt die Vermutung nahe, dass es neben der kontinuierlichen Zudosierung aus der Infusomatenlösung eine zusätzliche Ammoniakzufuhr aus einer unbekannten Quelle gegeben haben könnte. Da die Patientenlösung unter anderem humanes Plasma enthielt, kam es mögli-

cherweise durch Verstoffwechselung von den im Plasma enthaltenen Aminosäuren und Enzymsystemen zu einer unvorhergesehenen Ammoniakbildung, zum Beispiel durch hydrolytische Spaltung von Glutamin zu Glutamat und Ammoniak durch die Glutaminase (Newsholme, Lima et al. 2003).

4.4 Einfluss steigender Dialysatflussraten auf die Clearance

Um den Einfluss der Dialysatflussraten auf die Entgiftungsleistung der offenporigen Membranen im Hämodialysemodus zu messen, wurden mittels gepaartem t-Tests Unterschiede bezüglich der Clearances zwischen unterschiedlichen Stufen der Dialysatflussgeschwindigkeit ermittelt und auf etwaige Signifikanzen überprüft. In diesem Abschnitt wird auf die Auswirkung der Dialysatflussraten auf die Clearance zunächst der proteingebundenen und anschließend der wasserlöslichen Substanzen näher eingegangen.

4.4.1 Albumingebundene Substanzen

Für unkonjugiertes und konjugiertes Bilirubin sowie für Gallensäure ließ sich unter Verwendung der offenporigen Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mittels Flussratenbeschleunigung eine nur geringfügige Steigerung der jeweiligen Clearances erreichen. Für konjugiertes Bilirubin ließ sich eine Erhöhung um maximal 2,5 ml/min erzielen, für unkonjugiertes Bilirubin um maximal 0,28 ml/min und für Gallensäure um maximal 0,5 ml/min. Damit war der Versuch, die Entgiftungsleistung für albumingebundene Substanzen über eine Steigerung der diffusiven Ströme zu maximieren wie erwartet insgesamt ineffektiv und blieb bis auf wenige Ausnahmen unterhalb des Signifikanzniveaus (für Einzelheiten siehe Tabelle A 5 bis Tabelle A 9 und Tabelle A 13 bis Tabelle A 17 im Anhang). Die Korrelation zwischen den Clearancevorgängen der Albumin-Toxinkomplexe und dem Albumin selbst spielt hier eine entscheidende Rolle hinsichtlich des Albuminverlustes. Der sparsame Verlust des wichtigen Trägerproteins Albumin ist ein willkommener Vorteil der schlechten Membrangängigkeit großer Substanzen bei Vorherrschen von diffusiven Entgiftungsmechanismen. Durch den Wechsel vom Hämofiltrationsmodus zur Hämodialyse und durch die ansteigenden Dialysatflussraten kann somit der Verlust von Albumin begrenzt und auf geringem Niveau konstant gehalten werden.

4.4.2 Wasserlösliche Substanzen

Für die wasserlöslichen Toxine Harnstoff, Kreatinin und Ammoniak zeigte sich mit zunehmender Flussratenbeschleunigung eine hohe Effektivitätssteigerung hinsichtlich der Clearance. Für diese Substanzen folgten unter Verwendung der offenporigen Membranen

bis auf wenige Ausnahmen jeder schrittweisen Erhöhung der Dialysatflussgeschwindigkeit auch signifikant gesteigerte Clearances (eine genaue Auflistung findet sich im Anhang, Tabelle A 2 bis Tabelle A 4 und Tabelle A 10 bis Tabelle A 12). Zwischen der anfänglichen Flussrate von 900 ml/min und der maximalen Flussrate von 4200 ml/min zum Ende der Dialysephase ergaben sich Steigerungen der Clearance um bis zu 2,3 ml/min für Ammoniak, bis zu 33 ml/min für Harnstoff und bis zu 38 ml/min für Kreatinin. Die Entfernung kleinmolekularer, hydrophiler Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff beruht in erster Linie auf diffusiven Transportströmen (Cordoba, Blei et al. 1996; Canaud 2009). So ließ sich die Annahme erhärten, dass insgesamt eine deutlich höhere Entgiftungskapazität für wasserlösliche Substanzen bei hohen Dialysatflussraten im Gegensatz zu langsameren Dialysatflussraten zu verzeichnen ist, da so offenbar ein Maximum an diffusiven Transportströmen erreicht werden kann. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Eliminationsraten der kleinmolekularen, wasserlöslichen Substanzen weniger durch die Porengröße als durch die Dialysatflussrate beeinflusst werden.

4.5 Vergleich mit anderen Leberunterstützungsverfahren

Um die Wirksamkeit und klinische Relevanz der offenporigen Hämodiafiltration einschätzen zu können, wurden zum Vergleich bereits etablierte Leberersatzverfahren herangezogen. Als objektive Vergleichsgrundlage wurden hierfür in erster Linie die Clearanceraten der jeweiligen Versuchsreihen betrachtet.

4.5.1 Molecular Adsorbent Recirculating System

Für das MARS-Verfahren geben Mitzner et al. in einer 2001 durchgeführten Studie *in vivo*-Clearanceraten für albumingebundene Toxine von 10 – 60 ml/min an (Mitzner, Stange et al. 2001). Genauere Werte sind in einer vorhergehenden Studie aus dem Jahr 1999 genannt, in der 13 Patienten im Leberversagen der MARS-Therapie zugeführt wurden und Clearances für Gallensäure von 35,51 ml/min, für Gesamtbilirubin von 8,12 ml/min und für Kreatinin von 106,66 ml/min aufgeführt werden (Stange, Mitzner et al. 1999). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Evenepoel et al. in einer MARS-Studie mit zehn Patienten, bei denen Clearanceraten für Gallensäure zwischen 52,7 und 74,7 ml/min für Gesamtbilirubin zwischen 0,8 und 7,5 ml/min, für Kreatinin zwischen 78,1 und 117,8 ml/min und für Harnstoff zwischen 111,7 und 132,5 ml/min ermittelt wurden (Berechnungen angegeben für die Zeitpunkte 1 h, 4 h und 6 h) (Evenepoel, Maes et al. 2003). Ebenfalls vergleichbar sind die Ergebnisse von Krisper et al., die in einer Studie aus dem Jahr 2005 acht Patienten mit Leberversagen abwechselnd mit Albumindialyse

(MARS) und mit dem Prometheusverfahren behandelten. Hier ergaben sich MARS-Clearanceraten für Gallensäure zwischen -1 und 49 ml/min, für Gesamtbilirubin zwischen 7 und 14 ml/min und für Harnstoff zwischen 115 und 130 ml/min (Berechnungen angegeben für die Zeitpunkte 0,5 h und 6 h) (Krisper, Haditsch et al. 2005).

Mit einer maximalen Clearance von knapp 2 ml/min in der ersten Stunde des Filtrationsmodus, liegt die Entgiftungskapazität für Gallensäure bei der durchgeführten Hämofiltration über offenporige Membranen damit ein Vielfaches unter den in den MARS-Studien gemessenen Werten.

Die höchsten Clearanceraten für Gesamtbilirubin ergaben sich innerhalb der ersten Stunde des Hämofiltrationsmodus und lagen bei 3,29 ml/min. Im weiteren Verlauf sanken die Clearanceraten zwar, blieben jedoch sowohl während der Filtration als auch während der Hämodialyse durchweg positiv. Offenkundig lag die Entgiftungsrate über den gesamten Versuchszeitraum über der Zudosierungsrate und es kam so effektiv zu einer durchgehenden Entfernung des Bilirubins. Das MARS-Verfahren weist in der ersten Stunde Bilirubinclearances von 7,5 ml/min und in der vierten Stunde immer noch von 5,4 ml/min auf (Evenepoel, Maes et al. 2003). Somit ergibt sich mit MARS zu Beginn der Therapie eine zunächst effektivere Entgiftungskapazität für Bilirubin. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der ermittelten Clearances, so zeigt sich im Rahmen der MARS-Therapie jedoch schon nach wenigen Stunden ein rascher Abfall der Clearance für Bilirubin. Die Eliminationsrate von Bilirubin aus dem Blutkreislauf wird schnell vernachlässigbar klein und sogar negativ und hat somit in einigen Fällen eine Retention des Bilirubins zur Folge (Schmidt, Sorensen et al. 2001; Evenepoel, Maes et al. 2003). Dieser Abfall lässt sich zum Teil durch Sättigungsphänomene des Anionenaustauschers und Aktivkohlefilters erklären, deren Adsorptionskapazitäten im Verlauf der Therapie rasch an ihre Grenzen stoßen. Es ist daher fraglich, ob ausgedehnte und somit potentiell effektivere Behandlungen des MARS-Verfahrens überhaupt sinnvoll sind. Von diesem Einfluss auf die Eliminationskinetik von Bilirubin bleibt die *large-pore* Hämodiafiltration dahingegen unberührt und zeigte dementsprechend bemerkenswert konstante und über den langen Zeitraum von 24 h durchgehend positive Bilirubinclearances.

Die in der Literatur beschriebenen Clearanceraten für die wasserlöslichen Substanzen Kreatinin und Harnstoff liegen unter Verwendung des Molecular Adsorbent Recirculating System um das zwei- bis dreifache über den ermittelten Werten für die hier untersuchte *large-pore* Hämodiafiltration (Evenepoel, Maes et al. 2003). Im Hämodialysemodus mit einer maximalen Dialysatflussrate von 4200 ml/h lag die Clearance für Kreatinin bei 50,30 ml/min und für Harnstoff bei 44,90 ml/min also somit eindeutig unterhalb der Werte Evenepoels et al.. Eine andere Studie von 2008 ergab weitaus geringere Entgiftungsraten

der MARS-Therapie und gibt Clearances zwischen 30 ml/min und 50 ml/min für die wasserlöslichen Substanzen Kreatinin und Harnstoff an (Szyszkowitz 2008). Dies liegt im Rahmen der in dieser Arbeit gemessenen Werte, erfordert jedoch zur Validierung der Ergebnisse diesbezüglich weitere Versuchsreihen beziehungsweise mehr Versuchswiederholungen.

4.5.2 Prometheus

Wie eingangs erwähnt, liegen die in der Literatur beschriebenen Clearances und damit die Entgiftungskapazität des Prometheusverfahrens für wasserlösliche und albumingebundene Substanzen zum großen Teil über denen des MARS-Verfahrens (Rifai, Ernst et al. 2003; Evenepoel, Laleman et al. 2005; Krisper, Haditsch et al. 2005). Aus dem vorhergehenden Abschnitt wird deutlich, dass sich mit dem MARS-Verfahren, verglichen mit den für die vorliegende Arbeit berechneten Clearanceraten, bei nahezu allen Substanzen eine bessere Entfernung aus dem Blut erreichen lässt. Damit lässt sich in dieser Hinsicht auch eine klare Überlegenheit des Prometheusverfahrens gegenüber der getesteten Hämodiafiltration über *large-pore* Membranen verzeichnen. Nachteil des Prometheusverfahrens ist, ähnlich wie bei MARS, die zeitliche Limitation der Durchführbarkeit von wenigen Stunden aufgrund der Sättigung der Adsorber. Auch unter Verwendung des Prometheusverfahrens kommt es so zu einem raschen Abfall der Clearanceraten für albumingebundene Substanzen bis hin zu negativen Werten (Krisper, Haditsch et al. 2005). Dies machte eine länger andauernde Therapie ineffektiv beziehungsweise bedürfte eines Adsorberwechsels alle 6 Stunden, falls eine ausgedehnte Therapie erforderlich wäre. In diesem Punkt kann, durch die konzeptionell grundlegend andere Technik aus Diffusion und Filtration gegenüber Adsorption, ein möglicher Vorteil zugunsten der offenporigen Hämodiafiltration gesehen werden, die auch nach 24 h noch in der Lage war, Bilirubin und Gallensäure aus dem Patientenkreislauf zu entfernen.

Bezüglich des unter Prometheustherapie auftretenden Albuminverlustes finden sich in der Literatur Werte zwischen 3 und 5 g/l (Evenepoel, Laleman et al. 2005; Santoro, Faenza et al. 2006; Krisper and Stauber 2007). Die Verwendung der Synclear 0.5-Membran ergab einen Albuminverlust von 19 g/l, bei der Synclear 0.35-Membran zeigte sich ein Albuminzuwachs von 12 g/l über 24 h. Interessant wäre hier die Durchführung einer Versuchsreihe mit Membranen mit einem Siebkoeffizient für Albumin von 0.4 beziehungsweise 0.45, um deren Entgiftungseffektivität und Selektivität beurteilen zu können und möglicherweise dieses Verhältnis noch zu optimieren. Da dies aus Kostengründen nicht durchführbar war, lässt sich eine weitere Verbesserung im Hinblick auf einen geringeren Albuminverlust an dieser Stelle nur mutmaßen.

4.5.3 Selective Plasma Exchange Therapy

Für den Vergleich der offenporigen Hämodiafiltration mit dem SEPET-Verfahren wurden die Ergebnisse zweier Studien an Schweinen aus den Jahren 2002 (Ho, Fan et al. 2002) und 2006 (Rozga, Umehara et al. 2006) herangezogen.

Ein gemeinsamer Vorteil des in dieser Arbeit beschriebenen Therapieansatzes und des SEPET-Verfahrens gegenüber *sorbent-based* Systemen besteht in der geringeren Substanzspezifität. Adsorbersäulen sind relativ toxin-spezifisch wohingegen bei SEPET oder bei der *large-pore* Hämodiafiltration die Entfernung einer definierten Plasmamenge eine Reduktion auch von Entzündungsmediatoren (TNF α , Interleukine, Komplementfaktoren) und Inhibitoren der Leberregeneration bewirken kann. Zudem sind beide Verfahren einfach zu handhaben, erfordern keine speziellen Systeme oder Zubehör, wie zum Beispiel MARS oder das Prometheus-Verfahren und sind kostengünstig.

Die Entgiftungsleistung der Hämodiafiltration über offenporige Membranen ist vergleichbar mit SEPET. Die Entfernung albumingebundener Substanzen ist beachtlich (Beispiel Gesamtbilirubin: Abfall auf 41 % der Ausgangskonzentration bei der *large-pore* Hämodiafiltration verglichen mit 40 % bei SEPET (Ho, Fan et al. 2002)), dennoch liegt die Entgiftungseffektivität beider Verfahren unter den Clearanceraten von MARS und Prometheus.

Ho et al. verwendeten für ihre Versuche zwei selektive Plasmafilter mit Siebkoeffizienten für Albumin von 0.7 und 0.85. Mit den für diese Arbeit verwendeten Membranen (sc_{Albumin} 0.35 und 0.5) ließen sich trotz der geringeren Porengröße vergleichbar gute Clearanceraten für die albumingebundenen Toxine erzielen. Eine weitere Steigerung der Porengröße bietet offenbar keinen Vorteil im Hinblick auf die Entgiftungsleistung für ABT. Dies ist in so fern interessant, als dass sich bei der Betrachtung der Albuminkonzentration dadurch ein Vorteil seitens der offenporigen Hämodiafiltration ergibt: Das Gesamtprotein fiel unter Verwendung des SEPET-Verfahrens nach den Behandlungseinheiten auf 68 % respektive 74 % der Ausgangskonzentration (Ho, Fan et al. 2002), wohingegen sich die Albuminkonzentration unter Verwendung der entgiftungseffektivsten Membran (Synclear 0.5) während der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche stabil um 80 % hielt. Bei vergleichbarer Entgiftungsleistung kann für die *large-pore* Hämodiafiltration somit ein geringerer Albuminverlust verzeichnet werden.

Bezüglich der Entfernung wasserlöslicher Toxine finden sich unterschiedliche Zahlen in der Literatur. Ho et al. beschreiben einen nicht signifikanten Ammoniakabfall auf 68 % beziehungsweise 50 % der Ausgangskonzentration, in den von Rozga et al. durchgeführten Versuchen an Schweinen kam es in der mit SEPET behandelten Gruppe nur zu einem Abfall der Ammoniakkonzentration auf 79 % der Ausgangskonzentration. Um eine effektive Entfernung der wasserlöslichen Toxine zu erzielen, müsste sich an eine Therapie mit

dem SEPET-Verfahren eine Hämodialyse anschließen. Hier bietet die *large-pore* Hämodiafiltration mit Flussraten von bis zu 4200 ml/h während der Dialysephase eine Weiterentwicklung, da dieses Verfahren in der Lage ist, über die Hämodialyse mit hohen Flussraten auch die wasserlöslichen Substanzen mit einer größtmöglichen Effektivität zu entfernen.

4.6 Fazit und Ausblick

Die im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführten Versuche haben gezeigt, dass offenporige Membranen und hier besonders die Testmembran Synclear 0.5 ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich der Entfernung albumingebundener Substanzen (Bilirubin, BSP und Gallensäure) durch Hämofiltration aus dem Patientenmodell erzielen als die in der Kontroll-Versuchsreihe verwendeten marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Diese größere Effektivität der Synclear 0.5-Membran geht mit einem unvermeidlichen Albumintransfer aus dem Patientenplasma einher, der für die Synclear 0.5-Membran größer war, als für die Synclear 0.35-Membran und die marktüblichen *high-flux* Membranen.

Bezüglich der Entgiftungskapazität für wasserlösliche Substanzen ließ sich die initiale Annahme bestätigen, dass die offenporigen Testmembranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 unter Hämodialysebedingungen eine äußerst wirksame Entgiftung erzielten und ihre Effektivität jedenfalls vergleichbar ist mit der Effektivität marktüblicher *high-flux* Membranen. Die hochporösen Membranen erwiesen sich somit als gleichwertig bezüglich der Clearance von Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak im Vergleich zu den getesteten marktüblichen *high-flux* Dialysemembranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass sich ansteigende Dialysatflussraten auf die Entgiftungsleistung während der Hämodialysephase auswirken. Dies ließ sich in erster Linie für die wasserlöslichen Substanzen nachweisen, für die sich eine deutliche Zunahme der Clearanceraten mit steigenden Dialysatflussraten von 900 ml/min auf 4200 ml/min verzeichnen ließ.

Im Vergleich mit anderen weltweit eingesetzten Leberersatztherapieverfahren wie MARS und Prometheus ergab sich für die in dieser Form durchgeführte Hämodiafiltration über offenporige Membranen eine insgesamt ineffektivere Clearance der gemessenen Toxine. Lediglich für die albumingebundenen Substanzen kristallisierte sich ein Vorteil in so fern heraus, als dass es nicht, wie bei den Adsorberverfahren, zu raschen Sättigungsphänomenen an den Adsorbersäulen kam, sondern die Clearance über einen langen Zeitraum durchgehend positiv blieb.

Ob sich das Verfahren hinsichtlich einer optimalen Kombination aus Therapiedauer von Hämodifiltration und Hämodialyse, Flussratengeschwindigkeit und Membran noch verbessern lässt, wäre in weiteren Versuchen zu untersuchen. Die Zukunft könnte in einer kombinierten Hämodiafiltration unter Verwendung eines Filters mit einem Siebkoeffizient für Albumin von 0.5 bestehen, wobei proteinhaltige Substitutatlösungen zum Einsatz kommen sollten. Auch die Kombination mit einer albuminhaltigen Dialysatlösung erscheint aussichtsreich.

Ob die Hämodiafiltration über offenporige Membranen durch die gleichzeitige Entfernung weiterer Substanzen wie Entzündungsmediatoren und Inhibitoren der hepatischen Regeneration unter Umständen zusätzlich einen Überlebensvorteil bietet, kann an dieser Stelle nur gemutmaßt werden. Dies sollte in weiteren präklinischen Studien und gegebenenfalls in der klinischen Anwendung getestet werden.

4.7 Fehlerbetrachtung

Um die Langzeitversuche bestmöglich zu koordinieren und die Abläufe am Versuchstag zu optimieren, wurde das Anmischen der Stammlösungen am Vorabend des Versuchstages durchgeführt und die Substanzgemische über Nacht kühl gelagert. In diesem Zusammenhang ist eine mögliche Fehlerquelle in den Instabilitäten einiger Substanzen – besonders Bilirubin – zu suchen. Trotz präziser Arbeit sind zudem beim Pipettieren und Abwiegen der Testsubstanzen systematische und zufällige Messfehler nicht auszuschließen.

Die lange Versuchsdauer von 24 Stunden führte zu einer hohen Beanspruchung des Materials. Mit der multiFiltrate-Dialysemaschine von Fresenius war es möglich, die Versuche mit qualitativ hochwertigem Material (Schlauchsysteme, Abnahmekammern, etc.) und einer sehr zuverlässigen Monitorüberwachung durchzuführen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass seitens der Dialysemembranen Adsorptions- und Verklebungsphänomene (Bildung eines sogenannten „*second layer*“) zu geringen Konzentrationsschwankungen geführt haben.

Die Zudosierung der Infusomatenlösung erfolgte in die venöse Tropfkammer und von dort aus über den venösen Arm in den Patientenpool. Möglicherweise kann eine ungenügende Durchmischung von zirkulierender Lösung und Zudosierung ebenfalls zu leichten Konzentrationsschwankungen an den Probeentnahmepunkten geführt haben.

Für alle Versuchsreihen wurde die Infusomatenlösung (Stammlösung 2) mit der gleichen Zusammensetzung und der gleichen Zudosierungsrate verwendet. Dies betraf sowohl die offenporigen (Synclear 0.5 und Synclear 0.35) als auch die albuminundurchlässigen

Membranen (TS-1,8UL, HF80). Da Stammlösung 2 albuminhaltig war, stieg die Albuminkonzentration in der zirkulierenden Lösung unter Verwendung der albuminundurchlässigen Membranen kontinuierlich an. Damit ist nicht auszuschließen, dass die gemessenen Konzentrationen durch Volumen- oder Flüssigkeitsverschiebungen verfälscht wurden und nicht den echten Konzentrationsabfällen oder -anstiegen entsprachen.

Darüber hinaus finden sich bei erhöhten Albuminkonzentrationen viele freie Albuminbindungsstellen, die einen Einfluss auf die Entgiftung der proteingebundenen Toxine haben können. Steht eine große Anzahl freier Bindungsstellen zur Verfügung, werden Substanzen wie Bilirubin oder Gallensäure durch die sehr hohen Bindungskräfte an das Albumin möglicherweise weniger gut entfernt.

Die über die gesamte Versuchszeit entnommenen Proben mussten aufgrund ihrer großen Zahl aus logistischen Gründen zunächst tiefgekühlt gelagert werden und konnten erst nach Beendigung der Versuchsdurchführung zur Messung abgegeben werden. Dadurch entstanden unterschiedlich lange Lagerzeiten für die Proben und teilweise Mehrfacheinfrierungen zwischen den Messungen. Möglicherweise könnte dies Veränderungen der Zusammensetzung und damit abweichende Messwerte nach sich gezogen haben.

Es wäre wünschenswert gewesen, die Versuche mit einer größeren Fallzahl planen und durchführen zu können, um ein aussagekräftigeres Ergebnis hinsichtlich der Statistik zu erhalten. Da dies aus Kostengründen nicht möglich war, ist daher auch in diesem Punkt eine mögliche Fehlerquelle hinsichtlich der Validität der Ergebnisse zu suchen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Leberversagen ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der es zum Ausfall der Syntheseleistung und der Entgiftungsfunktion des Organs kommt. Patienten mit Lebererkrankungen leiden unter Störungen des Glukose-, Aminosäure- und Fettstoffwechsels, kardio-pulmonalen und renalen Organdysfunktionen sowie Störungen des Gerinnungs- und Immunsystems, um nur einige Folgen und Komplikationen dieser Erkrankung zu nennen. Ohne intensivmedizinische Behandlung führt das Leberversagen in vielen Fällen zum Tode.

Bis dato ist die Organtransplantation der einzig kurative Therapieansatz, um das langfristige Überleben dieser Patienten zu sichern. Der Einsatz extrakorporaler Leberersatzverfahren dient bisher dazu, im akuten Leberversagen kurzzeitig die Funktion der Leber bis zu deren Regeneration aufrechtzuerhalten oder um die Zeit bis zur Lebertransplantation zu überbrücken. Zwar konnten im klinischen Einsatz für die beiden gängigen Leberersatzverfahren – die Albumindialyseverfahren MARS und FPSA (Prometheus) – für bestimmte Subgruppen signifikante Überlebensvorteile beobachtet werden, langfristig hat sich jedoch in beiden Studien kein genereller Überlebensvorteil der behandelten Patienten nachweisen lassen (Rifai, Kribben A et al. 2010; Stauber 2010).

Ein alternatives Konzept der Leberersatztherapie ist die Hämodiafiltration über offenporige Membranen, um in Zeiten mangelnder Spenderorgane einen Beitrag zur Verbesserung der Überlebenschancen betroffener Patienten zu leisten. Sie hat zum Ziel, durch eine Kombination aus diffusiven und konvektiven Strömen über offenporige Membranen die Konzentration der zirkulierenden Toxine des Leber- und Nierenversagens zu reduzieren.

Ein Zweikompartimentmodell diene als Grundkonstrukt im experimentellen Design. Ein Liter einer mit Modelltoxinen angereicherten Plasmalösung zirkulierte im ersten Kompartiment, dem sogenannten Patientenkompartiment und simulierte den Blutkreislauf eines Patienten im Leberversagen. Aus dem zweiten, dem Infusomatenkompartiment, strömte mit geringer Flussrate kontinuierlich eine Toxinlösung in die zirkulierende Plasmalösung und simulierte so den endogenen Toxinstrom aus den menschlichen Zellen in den Blutkreislauf. In drei 24-stündigen Versuchsreihen wurde die Plasmalösung über zwei neue, offenporige Testmembranen (Siebkoeffizient für Albumin 0.35 und 0.5) und die Kontrollgruppe (marktübliche *high-flux*-Membranen) selektiv hämodiafiltriert. Zusätzlich wurden die Dialysatflussraten schrittweise von 900 ml/h auf 4200 ml/h erhöht.

Die offenporige Membran Synclear 0.5 erwies sich als signifikant effektiver hinsichtlich der Entfernung nahezu aller proteingebundener Toxine aus dem Patientenmodell verglichen mit der offenporigen Membran Synclear 0.35 (unkonjugiertes Bilirubin $p < 0.01$, Gesamtbilirubin $p < 0.01$, Gallensäure $p < 0.01$, BSP $p < 0.01$) sowie der marktüblichen *high-flux*

Membranen (Gesamtbilirubin $p = 0.03$, Gallensäure $p = 0.01$, BSP $p = 0.01$). Ein Abfall der Albuminkonzentration in der Hämofiltrationsphase war einzig unter Verwendung der Testmembran Synclear 0.5 zu verzeichnen (19 g/l). Nach dem Wechsel zum Hämodialysemodus kam es zu keinem weiteren Verlust, so dass die Albuminkonzentration über die verbleibende Versuchszeit stabil bei 80 % der Ausgangskonzentration lag.

In Bezug auf die Elimination der wasserlöslichen Substanzen Harnstoff, Kreatinin und Ammoniak aus der Plasmalösung waren die Clearanceraten der offenporigen Membranen vergleichbar mit denen der marktüblichen *high-flux* Membranen. Hohe Dialysatflussraten führten unter Verwendung der offenporigen Membranen innerhalb der Hämodialysephase zu einer signifikant höheren Clearance der wasserlöslichen Substanzen als niedrige Dialysatflussraten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei Betrachtung der Clearanceraten albumingebundener und wasserlöslicher Substanzen kein Vorteil für den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Therapieansatz gegenüber den etablierten Verfahren MARS und Prometheus herauskristallisierte. Für die albumingebundenen Substanzen hat sich dennoch als vorteilhaft herausgestellt, dass ihre Clearances über den langen Versuchszeitraum von 24 h durchgehend positiv blieben und nicht, wie bei MARS und Prometheus, durch Sättigungsphänomene an Adsorbern begrenzt wurden.

Ein weiterer Vorteil liegt möglicherweise in der geringeren Substanzspezifität der selektiven Hämodiafiltration gegenüber Adsorberverfahren, da es neben der Elimination der Lebertoxine zu einer Reduktion von Entzündungsmediatoren und Inhibitoren der Leberregeneration kommt. Dies könnte einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der langfristigen Prognose von Patienten im Leberversagen leisten.

Sowohl letztgenannter Aspekt als auch die auf Grundlage der bereits erhobenen Daten aufbauende Optimierung der Kombination aus Porengröße und Therapiedauer der diffusiven und konvektiven Ströme, sowie der Einsatz albuminhaltiger Substitut- und Dialysatlösungen macht weitergehende umfangreichere Versuchsreihen erforderlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abe, T., H. Kobata, et al. (2004). "Study of plasma exchange for liver failure: beneficial and harmful effects." Ther Apher Dial **8**(3): 180-4.
- Afdhal, N., J. McHutchison, et al. (2008). "Thrombocytopenia associated with chronic liver disease." J Hepatol **48**(6): 1000-7.
- Albrecht, J. and E. A. Jones (1999). "Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome." J Neurol Sci **170**(2): 138-46.
- Amitrano, L., M. A. Guardascione, et al. (2002). "Coagulation disorders in liver disease." Semin Liver Dis **22**(1): 83-96.
- Angeli, P. and C. Merkel (2008). "Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis." J Hepatol **48 Suppl 1**: S93-103.
- Arroyo, V., J. Fernandez, et al. (2008). "Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome." Semin Liver Dis **28**(1): 81-95.
- Arroyo, V., P. Gines, et al. (1996). "Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club." Hepatology **23**(1): 164-76.
- Banares, R., F. Nevens, et al. (2010). Extracorporeal liver support with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). The RELIEF Trial. International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease (ISAD). Warnemünde, Germany.
- Banares, R., F. Nevens, et al. (2010). "Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (AOCLF)." J Hepatol(52): S459-S460.
- Bashour, F. N., J. C. Teran, et al. (2000). "Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease." Am J Gastroenterol **95**(10): 2936-9.
- Bernal, W., G. Auzinger, et al. (2010). "Acute liver failure." Lancet **376**(9736): 190-201.
- Blanchard, R. A., B. C. Furie, et al. (1981). "Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease." N Engl J Med **305**(5): 242-8.
- Bomzon, A. and L. M. Blendis (1994). "The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis." Hepatology **20**(5): 1343-50.
- Bomzon, A., S. Holt, et al. (1997). "Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction." Semin Nephrol **17**(6): 549-62.
- Bosch, J. and J. C. Garcia-Pagan (2000). "Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension." J Hepatol **32**(1 Suppl): 141-56.
- Boughton-Smith, N. K., S. M. Evans, et al. (1993). "The induction of nitric oxide synthase and intestinal vascular permeability by endotoxin in the rat." Br J Pharmacol **110**(3): 1189-95.
- Bouwens, L., P. De Bleser, et al. (1992). "Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells." Enzyme **46**(1-3): 155-68.
- Brunner, E., Domhof, S. und Langer, F. (2002). Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. New York., Wiley.
- Burtis, C. (2005). Kidney Function Tests. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. St. Louis, Missouri, Elsevier, Saunders. **4. Edition**: 797 ff.
- Canaud, B. (2009). "[Physical principles of renal replacement therapy applied to end stage renal disease patients]." Nephrol Ther **5**(3): 218-38.
- Casassus, P., C. Audrouin, et al. (1985). "[Granulopoiesis in the alcoholic and cirrhotic patient. Exploration of neutropenia in cirrhosis using bone marrow cultures and a hydrocortisone test]." Ann Med Interne (Paris) **136**(3): 213-5.
- Chadha, V., U. Garg, et al. (2000). "Sieving coefficient inaccuracies during hemodiafiltration in patients with hyperbilirubinemia." Pediatr Nephrol **15**(1-2): 33-5.

- Chertow, G. M., J. M. Lazarus, et al. (1998). "Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group." J Am Soc Nephrol **9**(4): 692-8.
- Clemmesen, J. O., J. Kondrup, et al. (2001). "Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure." Am J Gastroenterol **96**(4): 1217-23.
- Clemmesen, J. O., F. S. Larsen, et al. (1999). "Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration." Hepatology **29**(3): 648-53.
- Cockcroft, D. W. and M. H. Gault (1976). "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." Nephron **16**(1): 31-41.
- Conn, H. O. and M. M. Lieberthal (1979). The Syndrome of Portal-Systemic Encephalopathy, Pathogenesis of Portal-Systemic Encephalopathy. The Hepatic Coma Syndromes and Lactulose, Baltimore: Williams & Wilkins: 1-121.
- Cooper, A. J. (1993). "Ammonia metabolism in mammals: interorgan relationships." Adv Exp Med Biol **341**: 21-37.
- Cordoba, J. and A. T. Blei (1996). "Brain edema and hepatic encephalopathy." Semin Liver Dis **16**(3): 271-80.
- Cordoba, J. and A. T. Blei (2007). Hepatic Encephalopathy. Schiff's Diseases of the Liver. E. Schiff, M. F. Sorrell and W. C. Maddrey. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins. **2**: 569 ff.
- Cordoba, J., A. T. Blei, et al. (1996). "Determinants of ammonia clearance by hemodialysis." Artif Organs **20**(7): 800-3.
- Cordoba, J. and B. Minguez (2008). "Hepatic encephalopathy." Semin Liver Dis **28**(1): 70-80.
- Crawford, J. M., B. J. Ransil, et al. (1992). "Hepatic microsomal bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. The kinetics of bilirubin mono- and diglucuronide synthesis." J Biol Chem **267**(24): 16943-50.
- Dame, C., H. Fahnenstich, et al. (1998). "Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue." Blood **92**(9): 3218-25.
- DeMeo, A. N. and B. R. Andersen (1972). "Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients." N Engl J Med **286**(14): 735-40.
- Demetriou, A. A., R. S. Brown, Jr., et al. (2004). "Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure." Ann Surg **239**(5): 660-7; discussion 667-70.
- Denis, J., P. Opolon, et al. (1978). "Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane." Gut **19**(9): 787-93.
- Deykin, D. (1966). "The role of the liver in serum-induced hypercoagulability." J Clin Invest **45**(2): 256-63.
- Deykin, D., F. Cochios, et al. (1968). "Hepatic removal of activated factor X by the perfused rabbit liver." Am J Physiol **214**(2): 414-9.
- Donovan, J. P., D. F. Schafer, et al. (1998). "Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease." Lancet **351**(9104): 719-21.
- Doumas, B. T., W. A. Watson, et al. (1971). "Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green." Clin Chim Acta **31**(1): 87-96.
- Ellis, A. J., R. D. Hughes, et al. (1996). "Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure." Hepatology **24**(6): 1446-51.
- Evenepoel, P., W. Laleman, et al. (2006). "Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices." Artif Organs **30**(4): 276-84.
- Evenepoel, P., W. Laleman, et al. (2005). "Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure." Blood Purif **23**(5): 349-58.

- Evenepoel, P., B. Maes, et al. (2003). "Detoxifying capacity and kinetics of the molecular adsorbent recycling system. Contribution of the different inbuilt filters." Blood Purif **21**(3): 244-52.
- Fair, D. S. and R. A. Marlar (1986). "Biosynthesis and secretion of factor VII, protein C, protein S, and the Protein C inhibitor from a human hepatoma cell line." Blood **67**(1): 64-70.
- Falkenhagen, D., W. Strobl, et al. (1999). "Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances." Artif Organs **23**(1): 81-6.
- Faubion, W. A., M. E. Guicciardi, et al. (1999). "Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas." J Clin Invest **103**(1): 137-45.
- Ferenci, P., A. Lockwood, et al. (2002). "Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998." Hepatology **35**(3): 716-21.
- George, J. N. and R. H. Aster (2009). "Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 153-8.
- Gewurz, H., C. Mold, et al. (1982). "C-reactive protein and the acute phase response." Adv Intern Med **27**: 345-72.
- Gouyon, J. B., M. Francoise, et al. (1997). "Urea removal by neonatal hemo(dia)filters in hyperazotemic rabbits." Intensive Care Med **23**(6): 677-83.
- Gouyon, J. B., A. M. Petion, et al. (1994). "Urea removal by hemofiltration and hemodiafiltration." Biol Neonate **65**(1): 36-40.
- Green, G., J. M. Thomson, et al. (1976). "Abnormal fibrin polymerization in liver disease." Br J Haematol **34**(3): 427-39.
- Green, G. R. (1977). "Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males." Gut **18**(10): 843-53.
- Gupta, R., T. Ahuja, et al. (2002). "Disorders of the complement system: an overview." Saudi J Kidney Dis Transpl **13**(2): 119-25.
- Hampel, R. (2000). Physiologische Grundlagen. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsensfunktionsstörungen, UNI-MED-Verlag: 12-14.
- Hartleb, M., P. P. Michielsen, et al. (1997). "The role of nitric oxide in portal hypertensive systemic and portal vascular pathology." Acta Gastroenterol Belg **60**(3): 222-32.
- Hassanein, T. I., F. Tofteng, et al. (2007). "Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis." Hepatology **46**(6): 1853-62.
- Heemann, U., U. Treichel, et al. (2002). "Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study." Hepatology **36**(4 Pt 1): 949-58.
- Henderson, L. W., C. K. Colton, et al. (1975). "Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality." J Lab Clin Med **85**(3): 372-91.
- Herold, G. (2007). Clearancemethoden. Herold, Innere Medizin. Köln: 546-547.
- Herold, G. (2007). Ikterus - Gelbsucht. Innere Medizin. Köln, Dr.med.Gerd Herold: 466-467.
- Herold, G. (2007). Portale Hypertension (Pfortaderhochdruck). Innere Medizin. Köln: 499-500.
- Ho, D. W., S. T. Fan, et al. (2002). "Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model." Gut **50**(6): 869-76.
- Hofmann, A. F. (1976). "The enterohepatic circulation of bile acids in man." Adv Intern Med **21**: 501-34.
- Hofmann, A. F. (2002). "Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options." Liver **22 Suppl 2**: 14-9.
- Huang, Z., D. Gao, et al. (2009). "Blood-membrane interactions during dialysis." Semin Dial **22**(6): 623-8.

- Humphries, B. A., M. Melnychuk, et al. (1979). "Automated enzymatic assay for plasma ammonia." Clin Chem **25**(1): 26-30.
- Iber, F. L., M. Shamszad, et al. (1986). "Vitamin K deficiency in chronic alcoholic males." Alcohol Clin Exp Res **10**(6): 679-81.
- Inoue, M., E. Hirata, et al. (1985). "The role of albumin in the hepatic transport of bilirubin: studies in mutant analbuminemic rats." J Biochem **97**(3): 737-43.
- Jacobson, R. J., M. N. Lowenthal, et al. (1978). "Erythrocytosis in hepatocellular cancer." S Afr Med J **53**(17): 658-60.
- Johnston, D. E. (1999). "Special considerations in interpreting liver function tests." Am Fam Physician **59**(8): 2223-30.
- Kaushansky, K. (1998). "Thrombopoietin." N Engl J Med **339**(11): 746-54.
- Knell, A. J. and D. C. Dukes (1976). "Dialysis procedures in acute liver coma." Lancet **2**(7982): 402-3.
- Koury, S. T., M. C. Bondurant, et al. (1991). "Localization of cells producing erythropoietin in murine liver by in situ hybridization." Blood **77**(11): 2497-503.
- Kragh-Hansen, U., V. T. Chuang, et al. (2002). "Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin." Biol Pharm Bull **25**(6): 695-704.
- Krisper, P., B. Haditsch, et al. (2005). "In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation." J Hepatol **43**(3): 451-7.
- Krisper, P. and R. E. Stauber (2007). "Technology insight: artificial extracorporeal liver support--how does Prometheus compare with MARS?" Nat Clin Pract Nephrol **3**(5): 267-76.
- Kuhlmann, W., Böhler, Luft (2008). Hämodialyse. Nephrologie, Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. Stuttgart, Thieme. **5. überarbeitete Ausgabe**: 547 ff.
- Laleman, W., A. Wilmer, et al. (2006). "Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure." Crit Care **10**(4): R108.
- Larsen, F. S., B. A. Hansen, et al. (1994). "Cerebral blood flow velocity during high volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure." Int J Artif Organs **17**(6): 353-61.
- Lechner, K., H. Niessner, et al. (1977). "Coagulation abnormalities in liver disease." Semin Thromb Hemost **4**(1): 40-56.
- Lesaffer, G., R. De Smet, et al. (2000). "Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane." Nephrol Dial Transplant **15**(1): 50-7.
- Levey, A. S., J. P. Bosch, et al. (1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." Ann Intern Med **130**(6): 461-70.
- Levi, M. and T. van der Poll (2007). "Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action." Crit Care **11 Suppl 5**: S3.
- Licinio, J. and M. L. Wong (1997). "Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system." J Clin Invest **100**(12): 2941-7.
- Lieser, M. J., J. Park, et al. (1998). "Cholestasis confers resistance to the rat liver mitochondrial permeability transition." Gastroenterology **115**(3): 693-701.
- Lindenbaum, J. (1980). "Folate and vitamin B12 deficiencies in alcoholism." Semin Hematol **17**(2): 119-29.
- Lindenbaum, J. and R. L. Hargrove (1968). "Thrombocytopenia in alcoholics." Ann Intern Med **68**(3): 526-32.
- Lockwood, A. H., J. M. McDonald, et al. (1979). "The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia." J Clin Invest **63**(3): 449-60.
- Löffler, P., Heinrich (2007). Die Leber als Ausscheidungsorgan. Biochemie und Pathobiochemie, Springer. **8. Auflage**: 1096 ff.
- Long, R. G. (1980). "Endocrine aspects of liver disease." Br Med J **280**(6209): 225-8.

- Marongiu, F., A. M. Mamusa, et al. (1987). "Thrombocytopenia and liver cirrhosis evidence for relationship between platelet count, spleen size and hepatic synthetic activity." Thromb Res **45**(3): 275-8.
- Mas, A. (2006). "Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment." Digestion **73 Suppl 1**: 86-93.
- Michalopoulos, G. K. and M. C. DeFrances (1997). "Liver regeneration." Science **276**(5309): 60-6.
- Mitchell, J. A., K. L. Kohlhaas, et al. (1993). "Induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat mesentery: lack of effect on action of vasoconstrictors." Br J Pharmacol **109**(1): 265-70.
- Mitzner, S. R., J. Stange, et al. (2009). "Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation." ASAIO J **55**(5): 498-502.
- Mitzner, S. R., J. Stange, et al. (2001). "Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure." J Am Soc Nephrol **12 Suppl 17**: S75-82.
- Mitzner, S. R., J. Stange, et al. (2000). "Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial." Liver Transpl **6**(3): 277-86.
- Mizoe, A., H. Fujioka, et al. (1999). "The significance of measuring the serum total bile acids levels during orthotopic liver transplantation." Hepatogastroenterology **46**(28): 2454-9.
- Mollison, E., Contreras (1994). Citrate toxicity. Some unfavourable effects of blood transfusion. Blood transfusion in clinical medicine, Oxford: Blackwell scientific.
- Mori, L. (1978). "Modified Jendrassik--Grof method for bilirubins adapted to the Abbott Bichromatic Analyzer." Clin Chem **24**(10): 1841-5.
- Mori, T., Y. Eguchi, et al. (2002). "A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation." Ther Apher **6**(6): 463-6.
- Nakae, H., T. Igarashi, et al. (2007). "A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (selective plasma filtration with dialysis)." Ther Apher Dial **11**(5): 391-5.
- Nakae, H., T. Igarashi, et al. (2008). "A case report of pediatric fulminant hepatitis treated with plasma diafiltration." Ther Apher Dial **12**(4): 329-32.
- Nakamura, T. and S. Mizuno (2010). "The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine." Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci **86**(6): 588-610.
- Newby, D. E., R. Jalan, et al. (1998). "Peripheral vascular tone in patients with cirrhosis: role of the renin-angiotensin and sympathetic nervous systems." Cardiovasc Res **38**(1): 221-8.
- Newsholme, P., M. M. Lima, et al. (2003). "Glutamine and glutamate as vital metabolites." Braz J Med Biol Res **36**(2): 153-63.
- Niederberger, M., P. Gines, et al. (1996). "Comparison of vascular nitric oxide production and systemic hemodynamics in cirrhosis versus prehepatic portal hypertension in rats." Hepatology **24**(4): 947-51.
- Nolan, J. P. (1981). "Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury." Hepatology **1**(5): 458-65.
- Pardridge, W. M. and L. J. Mietus (1979). "Transport of steroid hormones through the rat blood-brain barrier. Primary role of albumin-bound hormone." J Clin Invest **64**(1): 145-54.
- Pereira, J., L. Accatino, et al. (1995). "Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease." Am J Hematol **50**(3): 173-8.
- Pereira, S. P., P. G. Langley, et al. (1996). "The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure." Semin Liver Dis **16**(4): 403-14.

- Perez, M. J. and O. Briz (2009). "Bile-acid-induced cell injury and protection." World J Gastroenterol **15**(14): 1677-89.
- Ponikvar, R., J. Buturovic, et al. (1998). "Hyperbaric oxygenation, plasma exchange, and hemodialysis for treatment of acute liver failure in a 3-year-old child." Artif Organs **22**(11): 952-7.
- Proulx, N. L., A. Akbari, et al. (2005). "Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis." Nephrol Dial Transplant **20**(8): 1617-22.
- Pschyrembel, W. (2002). Bromosulfophthalein. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York, Walter de Gruyter. **259**: 240-241.
- Pschyrembel, W. (2002). Gallensäuren. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York, Walter de Gruyter. **259**: 562.
- Pschyrembel, W. (2002). Kreatinin. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York, Walter de Gruyter. **259**: 906.
- Ricci, Z., C. Ronco, et al. (2006). "Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion." Crit Care **10**(2): R67.
- Rifai, K., T. Ernst, et al. (2003). "Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure." J Hepatol **39**(6): 984-90.
- Rifai, K., Kribben A, et al. (2010). "Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study." J Hepatol(52): 3.
- Rifai, K., Kribben A, et al. (2010). Results from the Helios Trial: Prometheus in Acute-on-chronic Liver Failure. International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease (ISAD). Warnemünde, Germany.
- Rolando, N., T. Ellis, et al. (1996). IL-6 and coma after paracetamol hepatotoxicity. . 9th International Symposium on Ammonia: Recent Advances in Hepatic Encephalopathy and Metabolism.
- Rothschild, M. A., M. Oratz, et al. (1975). "Regulation of albumin metabolism." Annu Rev Med **26**: 91-104.
- Rozga, J. (2002). "Hepatocyte proliferation in health and in liver failure." Med Sci Monit **8**(2): RA32-8.
- Rozga, J. (2006). "Liver support technology--an update." Xenotransplantation **13**(5): 380-9.
- Rozga, J., Y. Umehara, et al. (2006). "A novel plasma filtration therapy for hepatic failure: preclinical studies." Ther Apher Dial **10**(2): 138-44.
- Rubin, M. H., M. J. Weston, et al. (1977). "Abnormal platelet function and ultrastructure in fulminant hepatic failure." Q J Med **46**(183): 339-52.
- Sanjo, A., J. Satoi, et al. (2003). "Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases." J Gastroenterol Hepatol **18**(6): 638-44.
- Santoro, A., S. Faenza, et al. (2006). "Prometheus system: a technological support in liver failure." Transplant Proc **38**(4): 1078-82.
- Schmidt, L. E., V. R. Sorensen, et al. (2001). "Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure." Liver Transpl **7**(12): 1034-9.
- Seligson, D., J. Marino, et al. (1957). "Determination of sulfobromophthalein in serum." Clin Chem **3**(5): 638-45.
- Sellinger, M., K. Haag, et al. (1990). "Sulfated bile acids inhibit Na(+)-H+ antiport in human kidney brush-border membrane vesicles." Am J Physiol **258**(4 Pt 2): F986-91.
- Sen, S., R. Williams, et al. (2002). "The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure." Liver **22 Suppl 2**: 5-13.

- Sherlock, S. (1970). "Nutritional complications of biliary cirrhosis. Chronic cholestasis." Am J Clin Nutr **23**(5): 640-4.
- Silk, D. B., P. N. Trewby, et al. (1977). "Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane haemodialysis." Lancet **2**(8027): 1-3.
- Stange, J., S. Mitzner, et al. (1993). "A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins." Asaio J **39**(3): M621-5.
- Stange, J., S. R. Mitzner, et al. (1999). "Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support." Artif Organs **23**(4): 319-30.
- Stange, J., W. Ramlow, et al. (1993). "Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins." Artif Organs **17**(9): 809-13.
- Stauber, R. E., Krisper, P. (2010). "MARS and Prometheus in Acute-on-Chronic Liver Failure: Toxin Elimination and Outcome." Transplantationsmedizin(22. Jahrg.): 333-338.
- Szyszkowitz, T. (2008). Entwicklung eines Zweikompartimentmodells zur Untersuchung und Optimierung universeller Entgiftungseigenschaften von Leberunterstützungsverfahren, Untersuchungen am in-vitro Modell des Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS). Dissertationsschrift. Rostock, Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin, Universität Rostock.
- Thomas, L. (2000). Bilirubin. Labor und Diagnostik, TH-Books-Verlagsgesellschaft. **5**: 197-208.
- Thomson, R. K. and M. J. Arthur (1999). "Mechanisms of liver cell damage and repair." Eur J Gastroenterol Hepatol **11**(9): 949-55.
- Toghill, P. J., S. Green, et al. (1977). "Platelet dynamics in chronic liver disease with special reference to the role of the spleen." J Clin Pathol **30**(4): 367-71.
- Turley, S. D., JM. (1978). "Re-evaluation of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase assay for total bile acids in bile." Journal of Lipid Research **19**: 924-928.
- Uchino, S., R. Bellomo, et al. (2002). "Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal." Intensive Care Med **28**(5): 651-5.
- Vallance, P. and S. Moncada (1991). "Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide?" Lancet **337**(8744): 776-8.
- Verstraete, M., J. Vermynen, et al. (1974). "Intravascular coagulation in liver disease." Annu Rev Med **25**: 447-55.
- Violi, F., D. Ferro, et al. (1993). "Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. The CALC Group. Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis." Hepatology **17**(1): 78-83.
- Volanakis, J. E. (1982). "Complement activation by C-reactive protein complexes." Ann N Y Acad Sci **389**: 235-50.
- Ward, R. A., B. Schmidt, et al. (2000). "A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study." J Am Soc Nephrol **11**(12): 2344-50.
- Weigand, K. (1977). "[The regulation of serum albumin in physiological and pathological conditions (author's transl)]." Klin Wochenschr **55**(7): 295-305.
- Winikoff, S., M. S. Glassman, et al. (1985). "Plasmapheresis in a patient with hepatic failure awaiting liver transplantation." J Pediatr **107**(4): 547-9.
- Wong, F., K. Sniderman, et al. (1998). "The renal sympathetic and renin-angiotensin response to lower body negative pressure in well-compensated cirrhosis." Gastroenterology **115**(2): 397-405.
- Wyss, M. and R. Kaddurah-Daouk (2000). "Creatine and creatinine metabolism." Physiol Rev **80**(3): 1107-213.
- Younger, H. M., P. W. Hadoke, et al. (1997). "Platelet function in cirrhosis and the role of humoral factors." Eur J Gastroenterol Hepatol **9**(10): 989-92.
- Zakim, B. (2003). Systemic Effects of Liver Disease. Hepatology, Saunders. I: 456 ff.

Zwingmann, C. and R. Butterworth (2005). "An update on the role of brain glutamine synthesis and its relation to cell-specific energy metabolism in the hyperammonemic brain: further studies using NMR spectroscopy." Neurochem Int **47**(1-2): 19-30.

7 ANHANG

7.1 Verzeichnisse

7.1.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Schematische Darstellung des Kreislaufmodells (Zweikompartimentmodell) der 24-stündigen in-vitro-Versuchsreihen zur Hämodiafiltration über offenporige Testmembranen und marktübliche high-flux-Dialysatoren.25
- Abb. 2:** Darstellung der gemessenen Konzentrations-Zeit-Verläufe zweier Leerversuche über 24 h mit entsprechender rechnerisch ermittelter Regressionsgeraden am Beispiel von Harnstoff.31
- Abb. 3:** Darstellung der aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen zweier 6-stündiger Leerversuche rechnerisch ermittelten Regressionsgeraden und des Konzentrations-Zeit-Verlaufes der 24-stündigen Synclear 0.5-Versuchsreihe (Darstellung des Medianwertes) am Beispiel von konjugiertem Bilirubin.32
- Abb. 4:** Darstellung der aus den Konzentrationsverläufen zweier 6-stündiger Leerversuche berechneten Regressionsgeraden für die wasserlöslichen Substanzen Harnstoff, Kreatinin und Ammoniak über 24 h.33
- Abb. 5:** Darstellung der aus den Konzentrationsverläufen zweier 6-stündiger Leerversuche berechneten Regressionsgeraden für die proteingebundenen Substanzen Bilirubin, Bromosulphophthalein und Gallensäure über 24 h.....34
- Abb. 6:** Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Gallensäure gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....35
- Abb. 7:** Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Gallensäure gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).36
- Abb. 8:** Darstellung der **kumulativen Clearance** für Gallensäure gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).37
- Abb. 9:** Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Bromosulphophthalein gemessen im **Patientenmodell** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....39
- Abb. 10:** Darstellung der **Konzentrations-Zeit-Verläufe** von Bromosulphophthalein gemessen im **Filtrat** über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen *high-flux* Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht

100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	40
Abb. 11: Darstellung der kumulativen Clearance für Bromosulfophthalein gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	41
Abb. 12: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von konjugiertem Bilirubin gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), 6-24 h Hämodialyse (CVVHD).....	43
Abb. 13: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von konjugiertem Bilirubin, gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	44
Abb. 14: Darstellung der kumulativen Clearance für konjugiertes Bilirubin gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	46
Abb. 15: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Gesamtbilirubin gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	48
Abb. 16: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Gesamtbilirubin gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	49
Abb. 17: Darstellung der kumulativen Clearance für Gesamtbilirubin gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	50
Abb. 18: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von unkonjugiertem Bilirubin gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämodifiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	52
Abb. 19: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von unkonjugiertem Bilirubin gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht	

100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	53
Abb. 20: Darstellung der kumulativen Clearance für unkonjugiertes Bilirubin gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).	54
Abb. 21: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Harnstoff gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	56
Abb. 22: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Harnstoff gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100%). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	57
Abb. 23: Darstellung der kumulativen Clearance für Harnstoff gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	58
Abb. 24: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Kreatinin gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	60
Abb. 25: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Kreatinin gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte von Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100 %). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	61
Abb. 26: Darstellung der kumulativen Clearance für Kreatinin gemessen im Patientenmodell über den angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).	62
Abb. 27: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Ammoniak gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	64
Abb. 28: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Ammoniak gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht	

100 %). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	65
Abb. 29: Darstellung der kumulativen Clearance für Ammoniak gemessen im Patientenmodell über angegebenen Zeitintervallen. Angabe der Dialysatflussrate in Klammern. Vergleich der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Dialysatoren Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Darstellung der Medianwerte für Synclear 0.5 und 0.35. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	66
Abb. 30: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Albumin gemessen im Patientenmodell über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	68
Abb. 31: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Ammoniak gemessen im Filtrat über 24 h. Vergleich der Medianwerte der Membranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80. Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen im Patientenmodell zum Zeitpunkt 0 min (entspricht 100 %). Versuchsmodus 0-6 h Hämofiltration (CVVHF), ab 6 h Hämodialyse (CVVHD).....	69
Abb. 32: Darstellung der absoluten Stoffmengen [μmol] gemessen im Filtrat über den Zeitraum der 18-stündigen Dialysephase für Gesamtbilirubin. Vergleich der Mittelwerte für die Testmembranen Synclear 0.5 und Synclear 0.35 mit den marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.....	74

7.1.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Modelltoxine mit den jeweiligen Konzentrationen für die Herstellung der Plasmalösung (1000 ml) für das Patientenmodell (Stammlösung 1).....	22
Tab. 2: Modelltoxine mit den jeweiligen Konzentrationen für die Herstellung von 1000 ml Infusomatenlösung (Stammlösung 2).	23
Tab. 3: Übersicht über die verwendeten offenporigen (Synclear 0.5 und Synclear 0.35) und marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen (Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80) mit ihren Filtrations- und Materialeigenschaften.	26
Tab. 4: Übersicht über die einzelnen Parameter der Versuchsdurchführung. CVVHF = kontinuierliche venovenöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse.	28
Tab. 5: Übersicht über die Versuchsreihen der offenporigen Testmembranen (Synclear 0.5 und Synclear 0.35) und der marktüblichen <i>high-flux</i> Membranen (Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80) mit Angabe der Probenentnahmezeitpunkte der 24-stündigen Versuchsreihen.....	28
Tab. 6: Verhältnis von Toxinkonzentration zu Albuminkonzentration (Albuminbeladung) in der Plasmalösung und im Filtrat für die albumingebundene Substanz unkonjugiertes Bilirubin unter Verwendung der Membranen Synclear 0.5, Purema 0,2 und HF80 zu ausgewählten Zeitpunkten.	77
Tab. 7: Verhältnis von Toxinkonzentration zu Albuminkonzentration (Albuminbeladung) in der Plasmalösung und im Filtrat für die wasserlösliche Substanz Kreatinin unter Verwendung der Membranen Synclear 0.5, Purema 0,2 und HF80 zu ausgewählten Zeitpunkten.	77

7.1.3 *Formelverzeichnis*

Formel 1: Formel zur Regressionsberechnung der albumingebundenen und wasserlöslichen Substanzen aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen der Leerversuche.	30
Formel 2: Formel zur Berechnung der kumulativen Clearance.....	31
Formel 3: Formel zur Berechnung der jeweiligen Konzentration zum Zeitpunkt t2 der Standardversuche mit Abzug der zu diesem Zeitpunkt schon zugeführten Nachdosierungsmenge [%].	32

7.2 Tabellen

7.2.1 Abschnitt Material und Methoden

Tabelle A 1: Angaben zu den verwendeten Substanzen und Geräten.

Substanz	Herstellerangaben	Hersteller
Albumin	Humanes Serum Albumin 20 % salz-arm	Behring, geliefert durch Albutec GmbH
Ammoniak	Ammoniumchlorid	VEB Jenapharm-Laborchemie, Apolda
konjugiertes Bilirubin	Bilirubin conjugate	Calbiochem
unkonjugiertes Bilirubin	Bilirubin unkonjugiert, Mixed Isomer	Sigma
BSP	Sulfobromophthalein	Sigma
Dialysemaschine	multiFiltrate	Fresenius
Gallensäure	Sodium chenodesoxycolate, minimum 97 %	Sigma
Essigsäure 100 %	Eisessig	Merck
Harnstoff	Urea Sigma ultra	Sigma
Heparinperfusor		Braun
Infusomat	Volumed	Fresenius
Kreatinin	Creatinin anhydrous	Sigma
Natronlauge	Natronlauge 0,1 molar	Zentralapotheke des Universitätsklinikums Rostock

7.2.2 Abschnitt Ergebnisse

Tabelle A 2: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Harnstoffclearances, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.110 n.s.	p = 0.343 n.s.	p = 0.016 s.	p = 0.004 s.	p = 0.007 s.	p = 0.009 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.041 s.	p = 0.005 s.	p = 0.002 s.	p = 0.006 s.	p = 0.007 s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.001 s.	p = 0.001 s.	p = 0.005 s.	p = 0.006 s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.001 s.	p = 0.006 s.	p = 0.008 s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.015 s.	p = 0.016 s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.019 s.

Tabelle A 3: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Harnstoffclearances, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.386 n.s.	p = 0.073 n.s.	p = 0.019 s.	p = 0.018 s.	p = 0.016 s.	p = 0.008 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.015 s.	p = 0.006 s.	p = 0.002 s.	p < 0.001 s.	p = 0.002 s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.005 s.	p = 0.005 s.	p = 0.048 s.	p = 0.051 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.123 n.s.	p = 0.031 s.	p = 0.099 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.033 s.	p = 0.161 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.080 n.s.

Tabelle A 4: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Kreatininclearances, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.079 n.s.	p = 0.273 n.s.	p = 0.009 s.	p = 0.005 s.	p = 0.007 s.	p = 0.012 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.017 s.	p = 0.002 s.	p = 0.004 s.	p = 0.006 s.	p = 0.010 s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p < 0.001 s.	p = 0.003 s.	p = 0.006 s.	p = 0.010 s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.006 s.	p = 0.008 s.	p = 0.014 s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.012 s.	p = 0.024 s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.061 n.s.

Tabelle A 5: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Clearances von konjugiertem Bilirubin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.271 n.s.	p = 0.454 n.s.	p = 0.224 n.s.	p = 0.167 n.s.	p = 0.250 n.s.	p = 0.356 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.286 n.s.	p = 0.181 n.s.	p = 0.146 n.s.	p = 0.234 n.s.	p = 0.345 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.144 n.s.	p = 0.127 n.s.	p = 0.231 n.s.	p = 0.350 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.116 n.s.	p = 0.262 n.s.	p = 0.392 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.380 n.s.	p = 0.488 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.580 n.s.

Tabelle A 6: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Clearances von unkonjugiertem Bilirubin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.057 n.s.	p = 0.040 s.	p = 0.096 n.s.	p = 0.081 n.s.	p = 0.340 n.s.	p = 0.341 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.835 n.s.	p = 0.394 n.s.	p = 0.916 n.s.	p = 0.582 n.s.	p = 0.318 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.279 n.s.	p = 0.809 n.s.	p = 0.526 n.s.	p = 0.208 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.540 n.s.	p = 0.303 n.s.	p = 0.094 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.125 n.s.	p = 0.033 s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.624 n.s.

Tabelle A 7: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Clearances von Gesamtbilirubin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.015 n.s.	p = 0.015 s.	p = 0.070 n.s.	p = 0.608 n.s.	p = 0.805 n.s.	p = 0.715 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.122 n.s.	p = 0.148 n.s.	p = 0.233 n.s.	p = 0.322 n.s.	p = 0.248 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.820 n.s.	p = 0.391 n.s.	p = 0.422 n.s.	p = 0.348 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.444 n.s.	p = 0.445 n.s.	p = 0.362 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.452 n.s.	p = 0.343 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.805 n.s.

Tabelle A 8: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Clearances von Bromosulphthalein. Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.145 n.s.	p = 0.122 n.s.	p = 0.039 s.	p = 0.057 n.s.	p = 0.041 s.	p = 0.025 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.746 n.s.	p = 0.258 n.s.	p = 0.283 s.	p = 0.254 s.	p = 0.179 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.027 s.	p = 0.050 s.	p = 0.019 s.	p = 0.299 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.902 n.s.	p = 0.217 n.s.	p = 0.745 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.981 n.s.	p = 0.616 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.684 n.s.

Tabelle A 9: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.5-Versuchsreihe anhand der Clearances von Gallensäure, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.054 n.s.	p = 0.313 n.s.	p = 0.350 n.s.	p = 0.316 n.s.	p = 0.195 n.s.	p = 0.207 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.040 s.	p = 0.003 s.	p = 0.090 n.s.	p = 0.099 n.s.	p = 0.088 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.015 s.	p = 0.314 n.s.	p = 0.245 n.s.	p = 0.192 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.861 n.s.	p = 0.635 n.s.	p = 0.598 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.133 n.s.	p = 0.343 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.964 n.s.

Tabelle A 10: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von Harnstoff, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.048 s	p = 0.783 n.s.	p < 0.001 s.	p < 0.001 s.	p < 0.001 s.	p = 0.002 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.010 s	p = 0.002 s.	p < 0.001 s.	p < 0.001 s.	p = 0.002 s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.002 s.	p < 0.001 s.	p < 0.001 s.	p = 0.002 s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.002 s.	p < 0.001 s.	p = 0.003 s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.003 s.	p = 0.005 s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.026 s.

Tabelle A 11: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von Kreatinin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.013 s.	p = 0.043 s.	p = 0.002 s.	p = 0.006 s.	p = 0.014 s.	p = 0.026 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p < 0.001 s.	p = 0.001 s.	p = 0.006 s.	p = 0.013 s.	p = 0.025 s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.002 s.	p = 0.007 s.	p = 0.014 s.	p = 0.026 s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.009 s.	p = 0.017 s.	p = 0.032 s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.028 s.	p = 0.057 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.174 n.s.

Tabelle A 12: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von Ammoniak, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.031 s.	p = 0.003 s.	p = 0.002 s.	p = 0.003 s.	p = 0.012 s.	p = 0.084 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.012 s.	p = 0.005 s.	p = 0.009 s.	p = 0.035 s.	p = 0.109 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.002 s.	p = 0.008 s.	p = 0.284 n.s.	p = 0.767 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p < 0.001 s.	p = 0.002 s.	p = 0.075 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.006 s.	p = 0.169 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.601 n.s.

Tabelle A 13: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von konjugiertem Bilirubin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.861 n.s.	p = 0.285 n.s.	p = 0.295 n.s.	p = 0.304 n.s.	p = 0.464 n.s.	p = 0.017 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.169 n.s.	p = 0.234 n.s.	p = 0.277 n.s.	p = 0.472 n.s.	p = 0.120 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.308 n.s.	p = 0.310 n.s.	p = 0.446 n.s.	p = 0.563 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.314 n.s.	p = 0.435 n.s.	p = 0.412 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.415 n.s.	p = 0.353 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.439 n.s.

Tabelle A 14: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von unkonjugiertem Bilirubin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.316 n.s.	p = 0.564 n.s.	p = 0.566 n.s.	p = 0.980 n.s.	p = 0.506 n.s.	p = 0.058 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.498 n.s.	p = 0.715 n.s.	p = 0.414 n.s.	p = 0.450 n.s.	p = 0.114 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.634 n.s.	p = 0.538 n.s.	p = 0.514 n.s.	p = 0.206 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.430 n.s.	p = 0.513 n.s.	p = 0.219 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.185 n.s.	p = 0.388 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.821 n.s.

Tabelle A 15: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von Gesamtbilirubin, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.270 n.s.	p = 0.363 n.s.	p = 0.222 n.s.	p = 0.180 n.s.	p = 0.758 n.s.	p = 0.071 n.s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.026 s.	p = 0.018 s.	p = 0.068 n.s.	p = 0.331 n.s.	p = 0.060 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.159 n.s.	p = 0.168 n.s.	p = 0.953 n.s.	p = 0.105 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.172 n.s.	p = 0.606 n.s.	p = 0.158 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.007 s.	p = 0.874 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.204 n.s.

Tabelle A 16: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von Bromosulphophthalein, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	Gemessene Werte nicht normalverteilt,					
HD 900 (6-9 h)		x	da oberhalb der Bestimmungsgrenze.				
HD 1200 (9-12 h)			x				
HD 2400 (12-15 h)				x			
HD 3600 (15-18 h)					x		
HD 4200 (18-21 h)						x	

Tabelle A 17: Vergleich der Flussraten in der Synclear 0.35-Versuchsreihe anhand der Clearances von Gallensäure, Hämofiltration (HF), Hämodialyse (HD)

Flussrate (ml/min)	HF 900 (0-6 h)	HD 900 (6-9 h)	HD 1200 (9-12 h)	HD 2400 (12-15 h)	HD 3600 (15-18 h)	HD 4200 (18-21 h)	HD 4200 (21-24 h)
HF 900 (0-6 h)	x	p = 0.693 n.s.	p = 0.098 n.s.	p = 0.110 n.s.	p = 0.059 n.s.	p = 0.011 s.	p = 0.023 s.
HD 900 (6-9 h)		x	p = 0.089 n.s.	p = 0.017 s.	p = 0.131 n.s.	p = 0.064 n.s.	p = 0.100 n.s.
HD 1200 (9-12 h)			x	p = 0.516 n.s.	p = 0.192 n.s.	p = 0.107 n.s.	p = 0.193 n.s.
HD 2400 (12-15 h)				x	p = 0.473 n.s.	p = 0.428 n.s.	p = 0.514 n.s.
HD 3600 (15-18 h)					x	p = 0.585 n.s.	p = 0.459 n.s.
HD 4200 (18-21 h)						x	p = 0.860 n.s.

Tabelle A 18: Harnstoffkonzentrationen des Plasmaeingangs und Filtrats in der Syn-clear 0.5-Versuchsreihe

Zeit (h)	Harnstoffkonzentration Plasmaeingang [%]			Harnstoffkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	3,16	0,02	3,17
0,167	123,30	3,79	121,70	120,25	6,44	119,62
0,5	179,47	10,24	175,47	180,93	3,83	182,39
1	226,89	9,50	222,64	234,48	9,60	230,70
2	288,65	10,67	282,91	289,80	7,71	292,41
3	304,72	6,80	302,86	312,87	4,70	314,60
4	314,13	5,65	311,32	321,11	12,20	325,95
5	311,99	8,75	316,46	327,73	7,37	326,98
6	322,48	11,01	322,79	326,66	7,78	323,90
6,5	328,52	18,56	336,48	328,77	11,38	323,90
9	313,14	12,22	319,62	329,92	16,93	327,04
9,5	288,27	12,11	295,25	300,92	14,39	305,66
12	243,71	12,57	248,11	254,25	11,39	255,66
12,5	163,53	10,14	165,09	174,48	9,57	177,36
15	131,91	5,94	134,81	136,12	6,64	136,71
15,5	102,10	5,13	104,72	102,09	6,77	105,66
18	94,71	8,45	96,84	91,56	5,08	94,03
18,5	88,71	10,22	92,45	86,82	9,07	87,42
21	83,54	7,91	86,39	80,91	6,37	83,54
24	71,29	16,09	71,20	77,33	5,49	76,90

Tabelle A 19: Kreatininkonzentrationen des Plasmaeingangs und Filtrats in der Syn-clear 0.5-Versuchsreihe

Zeit (h)	Kreatininkonzentration Plasmaeingang [%]			Kreatininkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100	0	100	0,52	0,35	0,72
0,167	106,13	3,34	105,38	119,81	2,01	119,00
0,5	135,54	2,13	136,56	151,02	2,52	151,81
1	162,31	2,55	161,29	179,26	8,71	175,99
2	192,81	3,27	192,09	216,46	9,38	217,03
3	206,16	2,90	205,07	227,86	7,08	227,17
4	211,29	2,05	211,15	233,39	11,91	233,33
5	211,75	4,84	214,34	232,06	14,38	228,62
6	213,93	4,99	212,68	234,23	16,04	231,52
6,5	213,23	4,87	215,83	233,61	12,99	227,17
9	210,77	10,02	215,41	227,80	10,71	221,74
9,5	191,45	8,04	194,96	214,98	11,89	213,98
12	160,96	9,03	162,01	177,77	15,16	173,48
12,5	108,50	6,11	111,87	118,72	8,40	114,13
15	84,38	5,67	82,73	93,02	4,96	93,91
15,5	66,25	5,41	66,19	68,54	5,33	67,03
18	61,44	6,09	60,07	62,90	4,50	61,29
18,5	58,80	6,09	60,07	59,05	7,85	55,91
21	55,32	7,15	52,52	55,05	3,78	54,72
24	47,61	13,89	45,68	53,77	3,61	53,41

Tabelle A 20: Ammoniakkonzentrationen des Plasmaeingangs und Filtrats in der Syn-clear 0.5-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Ammoniakkonzentration Plasmaeingang [%]			Ammoniakkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,13	0,03	0,13
0,167	102,84	6,86	104,30	91,54	3,05	93,09
0,5	116,08	9,90	117,20	107,84	10,33	104,30
1	130,11	16,05	129,19	122,36	14,19	118,59
2	147,12	24,98	140,86	138,16	23,17	129,95
3	154,74	33,44	142,24	146,10	28,83	135,33
4	156,36	33,97	144,39	145,46	24,28	136,87
5	160,29	39,80	144,24	144,85	23,93	135,33
6	160,82	41,07	143,78	144,77	23,20	135,95
6,5	163,68	47,04	143,78	150,60	26,31	146,39
9	163,25	41,64	142,24	151,07	26,71	145,16
9,5	155,49	35,69	138,86	144,10	23,24	140,25
12	140,11	30,15	122,89	124,34	13,62	122,12
12,5	107,42	17,85	97,30	92,97	3,85	93,09
15	85,66	11,78	80,65	71,98	4,84	73,58
15,5	68,38	6,97	64,99	54,53	2,09	53,98
18	64,48	7,19	62,03	49,11	1,70	49,56
18,5	60,96	4,69	61,78	46,76	0,92	47,10
21	57,90	6,59	56,11	43,88	1,76	44,24
24	50,92	7,00	49,81	40,69	2,96	39,23

Tabelle A 21: Konzentrationen von konjugiertem Bilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in der Synclear 0.5-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Konzentration konj. Bilirubin Plasmaeingang [%]			Konzentration konj. Bilirubin Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,89	0,09	0,86
0,167	74,72	3,04	74,31	20,98	4,17	22,84
0,5	56,59	17,10	65,94	20,59	4,91	20,41
1	65,74	0,89	66,12	19,29	4,59	19,76
2	60,20	4,48	58,94	17,64	2,06	17,97
3	55,85	6,44	56,26	15,20	0,78	14,96
4	54,87	7,60	55,77	13,18	0,89	13,58
5	52,06	7,43	50,41	11,57	0,83	11,71
6	50,24	7,42	48,54	10,96	0,59	11,22
6,5	50,29	7,67	47,89	10,36	0,37	10,35
9	47,66	9,01	45,12	9,44	1,26	8,79
9,5	47,09	9,64	45,04	8,18	0,60	7,93
12	43,31	10,66	37,75	6,90	0,82	6,90
12,5	41,53	12,42	36,37	4,29	0,33	4,39
15	35,20	14,35	32,06	3,54	0,11	3,53
15,5	31,24	15,67	29,80	2,25	0,35	2,33
18	26,79	16,00	23,63	2,00	0,55	2,16
18,5	26,00	18,57	22,35	2,03	1,10	2,33
21	22,55	18,12	19,31	1,49	0,94	1,64
24	23,41	18,49	21,96	1,45	0,91	1,90

Tabelle A 22: Konzentrationen von unkonjugiertem Bilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in der Synclear 0.5-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Konzentration unkonj. Bilirubin Plasmaeingang [%]			Konzentration unkonj. Bilirubin Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,54	0,03	0,52
0,167	88,53	0,44	88,44	8,32	3,61	9,08
0,5	84,58	3,07	83,82	6,21	5,31	4,68
1	80,28	6,16	79,19	4,60	4,41	3,01
2	74,40	11,01	73,41	3,59	3,13	2,72
3	69,24	10,93	69,36	2,75	1,57	2,08
4	65,41	11,79	63,58	1,83	0,61	1,57
5	64,31	11,11	61,85	1,47	0,45	1,57
6	61,92	11,95	57,80	1,20	0,54	1,44
6,5	62,09	9,80	57,80	0,97	0,34	1,13
9	61,97	10,30	56,94	0,97	0,35	1,08
9,5	61,08	10,14	55,84	0,59	0,14	0,58
12	61,89	9,46	57,23	0,65	0,48	0,58
12,5	63,04	7,78	60,69	0,13	0,13	0,12
15	64,52	6,27	63,58	0,21	0,32	0,06
15,5	66,02	6,80	67,05	0,25	0,24	0,29
18	65,34	9,45	67,05	0,41	0,38	0,47
18,5	65,54	10,53	67,63	0,49	0,52	0,42
21	62,69	14,70	68,21	0,37	0,38	0,37
24	58,91	15,94	67,63	0,29	0,41	0,11

Tabelle A 23: Gesamtbilirubinkonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.5-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Gesamtbilirubinkonzentration Plasmaeingang [%]			Gesamtbilirubinkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,28	0,09	0,33
0,167	68,93	23,37	82,41	10,58	4,08	8,86
0,5	65,19	22,68	76,35	8,88	2,11	8,32
1	62,73	23,56	73,31	7,78	1,95	7,16
2	58,65	24,95	67,23	7,05	1,79	6,45
3	54,83	24,26	63,85	6,06	1,65	6,52
4	52,77	24,02	60,47	5,18	1,98	6,19
5	50,99	23,04	57,10	4,50	1,80	5,44
6	49,26	22,58	54,05	4,17	1,68	5,00
6,5	48,99	21,52	53,72	3,80	1,50	4,53
9	48,20	21,71	52,03	3,60	1,58	4,10
9,5	47,49	21,49	51,35	2,87	1,21	3,45
12	46,42	20,90	48,65	2,64	1,33	3,26
12,5	46,48	20,68	48,99	1,48	0,70	1,89
15	44,94	19,48	46,62	1,28	0,60	1,55
15,5	44,32	19,40	45,95	0,85	0,38	0,95
18	42,93	20,31	44,26	0,85	0,37	1,01
18,5	42,97	21,19	43,58	0,86	0,33	0,95
21	40,92	21,85	42,57	0,63	0,22	0,64
24	39,16	20,98	41,89	0,58	0,22	0,61

Tabelle A 24: Bromosulphophthaleinkonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in der Synclear 0.5-Versuchsreihe.

Zeit (h)	BSP-Konzentration Plasmaeingang [%]			BSP-Konzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,55	0,02	0,54
0,167	87,71	2,30	86,78	10,07	5,06	12,58
0,5	88,62	1,53	88,17	10,90	4,69	11,21
1	92,47	1,09	92,47	10,67	4,67	11,09
2	100,37	4,04	100,58	11,01	3,41	11,84
3	108,80	4,85	109,20	10,79	2,19	11,49
4	116,69	4,94	117,82	9,97	1,30	10,27
5	122,88	2,72	122,41	9,97	1,20	10,43
6	129,89	3,55	131,61	10,03	0,97	10,43
6,5	133,92	2,40	134,95	9,62	1,68	10,48
9	138,05	5,48	136,02	10,27	1,82	10,86
9,5	140,77	4,79	139,79	9,30	1,65	9,25
12	141,24	4,71	142,53	8,37	1,37	7,74
12,5	138,17	9,04	141,38	4,99	0,79	5,40
15	136,08	9,14	136,21	4,34	0,22	4,31
15,5	134,33	9,43	129,89	3,23	0,24	3,12
18	132,47	11,00	126,44	3,53	0,55	3,39
18,5	130,86	12,69	126,44	3,15	0,31	3,01
21	130,29	13,10	125,29	2,94	0,57	2,96
24	130,65	7,95	126,88	3,53	1,17	3,66

Tabelle A 25: Gallensäurekonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.5-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Gallensäurekonzentration Plasmaeingang [%]			Gallensäurekonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,42	0,43	0,18
0,167	94,48	1,89	95,46	17,08	6,67	16,55
0,5	93,43	3,23	93,64	15,70	8,11	13,36
1	92,40	4,33	92,73	14,12	7,54	12,49
2	92,26	7,98	92,73	13,63	6,12	12,22
3	91,96	7,97	91,82	12,44	3,74	11,56
4	93,45	8,88	94,55	10,95	1,41	10,95
5	95,13	7,62	95,46	10,15	1,14	10,09
6	96,24	8,21	94,55	10,00	1,20	9,69
6,5	98,41	7,34	96,36	9,43	1,52	9,24
9	103,64	8,05	99,09	9,90	1,54	10,55
9,5	104,55	7,40	101,82	8,72	1,42	8,67
12	107,49	7,41	106,04	7,84	0,58	7,80
12,5	107,73	6,84	104,95	5,18	0,53	5,47
15	107,33	7,82	108,24	4,98	0,45	5,06
15,5	108,00	8,07	104,40	3,73	0,13	3,79
18	107,64	9,12	106,59	3,70	0,36	3,51
18,5	108,65	11,39	104,40	3,53	0,60	3,21
21	105,98	10,64	101,65	2,99	0,65	2,64
24	104,50	9,54	99,09	3,21	1,13	2,57

Tabelle A 26: Harnstoffkonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Harnstoffkonzentration Plasmaeingang [%]			Harnstoffkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	3,41	0,15	3,48
0,167	108,51	18,91	114,29	106,98	13,57	109,76
0,5	175,68	11,00	177,00	179,49	5,20	180,70
1	228,46	10,19	228,07	242,26	11,64	243,21
2	292,67	15,89	292,23	307,68	5,47	306,67
3	326,02	10,04	321,36	329,92	19,38	333,33
4	320,31	4,05	319,86	334,17	5,18	332,40
5	328,83	11,72	333,33	328,22	3,94	330,10
6	325,43	6,84	321,60	344,15	11,93	337,98
6,5	352,51	10,74	346,34	349,06	19,80	355,40
9	339,03	0,68	338,68	355,36	17,89	349,52
9,5	299,71	18,53	303,88	314,14	24,34	322,33
12	262,40	12,41	268,93	277,43	15,46	273,79
12,5	174,03	4,46	175,96	183,28	6,01	180,58
15	139,48	3,20	140,42	136,94	7,04	139,81
15,5	101,87	16,76	111,15	104,87	11,20	108,77
18	101,64	3,78	100,00	96,74	5,09	95,15
18,5	87,46	5,70	90,18	84,18	5,05	86,41
21	84,19	6,49	87,72	82,21	4,99	83,51
24	85,29	11,02	83,51	81,35	6,06	81,40

Tabelle A 27: Kreatininkonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Kreatininkonzentration Plasmaeingang [%]			Kreatininkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,21	0,16	0,12
0,167	96,20	9,73	94,71	108,15	7,47	104,12
0,5	132,38	6,25	131,75	143,65	3,79	144,84
1	157,46	9,22	157,49	181,01	15,42	172,35
2	190,42	10,14	194,84	211,35	19,48	208,38
3	201,71	10,71	206,75	225,11	22,44	225,75
4	199,64	5,83	202,38	222,57	17,55	220,96
5	199,66	9,77	202,38	220,64	17,57	214,37
6	207,57	8,23	210,71	230,87	18,27	223,95
6,5	211,80	7,83	211,51	233,42	15,74	224,71
9	206,39	9,61	211,91	237,43	21,27	234,73
9,5	185,31	15,33	186,51	207,19	21,76	202,40
12	162,07	4,15	162,70	183,29	20,28	178,44
12,5	105,70	5,99	102,94	118,56	11,11	112,94
15	82,45	6,43	82,94	90,99	11,19	88,62
15,5	63,22	11,80	66,47	69,71	2,02	69,41
18	55,17	7,49	55,88	63,10	5,63	61,18
18,5	51,89	8,56	52,94	56,07	6,36	58,68
21	50,23	10,36	54,12	53,94	2,55	53,29
24	48,55	6,72	47,62	54,56	8,76	55,69

Tabelle A 28: Ammoniakkonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Ammoniakkonzentration Plasmaeingang [%]			Ammoniakkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	7,30	7,37	5,06
0,167	95,09	4,22	96,89	83,63	0,98	83,23
0,5	117,88	1,20	117,72	106,63	7,20	105,59
1	141,10	13,65	134,18	128,66	17,84	121,12
2	169,01	13,66	162,03	152,76	19,12	145,96
3	181,34	15,12	179,75	162,04	15,81	154,66
4	183,63	11,87	177,64	162,56	16,44	156,52
5	183,52	14,96	179,75	160,81	19,27	152,80
6	188,04	15,16	180,12	165,32	19,21	160,87
6,5	190,10	17,14	185,44	165,61	21,52	166,46
9	190,42	18,15	180,38	170,51	16,87	162,11
9,5	173,48	15,97	165,19	152,85	16,78	145,34
12	156,60	10,63	151,27	134,28	18,15	124,85
12,5	106,61	4,11	108,86	96,43	7,93	100,00
15	86,98	1,71	86,69	71,28	5,12	72,05
15,5	69,86	7,93	72,15	53,00	4,31	51,90
18	64,21	3,98	63,92	50,54	2,27	50,93
18,5	62,18	5,85	64,56	44,86	2,82	46,20
21	59,32	6,31	58,86	45,54	3,11	45,34
24	58,81	2,52	60,13	43,51	4,66	44,30

Tabelle A 29: Konzentrationen von konjugiertem Bilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in der Synclear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Konzentration konj. Bilirubin Plasmaeingang [%]			Konzentration konj. Bilirubin Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,97	0,09	0,94
0,167	72,18	6,00	73,77	12,60	2,01	13,69
0,5	70,50	5,10	71,42	11,19	0,90	10,89
1	70,55	5,13	70,00	10,54	0,17	10,57
2	71,97	5,31	71,42	10,88	0,70	11,12
3	72,70	4,56	72,08	11,02	0,96	11,55
4	72,20	4,32	71,32	11,53	0,87	11,87
5	62,71	16,55	67,32	11,30	0,54	11,23
6	71,45	3,54	70,38	11,28	0,26	11,42
6,5	71,80	5,27	69,25	10,93	1,24	10,70
9	70,93	4,91	69,64	10,29	1,38	10,09
9,5	69,32	7,29	67,23	8,55	0,38	8,66
12	65,43	9,76	68,39	7,55	0,49	7,55
12,5	64,27	11,75	68,30	4,89	0,29	4,91
15	58,03	17,46	65,27	4,43	0,53	4,34
15,5	52,55	23,67	64,55	3,16	0,36	3,00
18	47,21	27,37	61,25	2,94	0,32	2,78
18,5	55,44	12,79	59,82	2,37	0,45	2,46
21	59,62	4,51	57,45	2,12	1,06	2,41
24	59,35	3,91	57,41	2,68	0,49	2,59

Tabelle A 30: Konzentrationen von unkonjugiertem Bilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in der Synclear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Konzentration unkonj. Bilirubin Plasmaeingang [%]			Konzentration unkonj. Bilirubin Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,52	0,03	0,52
0,167	93,02	7,40	90,05	2,41	0,48	2,38
0,5	93,76	6,26	90,58	0,50	0,06	0,52
1	94,43	6,93	90,81	0,37	0,28	0,52
2	95,63	7,28	92,97	0,25	0,25	0,11
3	97,24	6,18	96,22	0,47	0,29	0,54
4	96,34	6,68	94,05	0,59	0,41	0,54
5	96,18	6,41	94,05	0,64	0,38	0,54
6	95,85	6,71	95,14	0,68	0,25	0,54
6,5	96,84	7,14	94,60	0,63	0,09	0,63
9	98,27	5,36	96,22	0,58	0,17	0,49
9,5	98,40	6,48	95,68	0,58	0,08	0,54
12	100,03	3,82	100,00	0,18	0,13	0,11
12,5	99,38	2,91	100,00	0,37	0,28	0,52
15	102,12	5,77	103,87	0,37	0,28	0,52
15,5	102,78	8,59	104,35	0,36	0,31	0,52
18	102,54	11,15	105,31	0,36	0,31	0,52
18,5	98,05	7,30	101,05	0,18	0,15	0,26
21	95,65	11,43	90,81	0,36	0,31	0,52
24	91,70	12,22	88,11	0,36	0,31	0,52

Tabelle A 31: Gesamtbilirubinkonzentrationen am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Gesamtbilirubinkonzentration Plasmaeingang [%]			Gesamtbilirubinkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,34	0,00	0,34
0,167	85,96	7,51	84,75	5,97	0,91	6,27
0,5	85,96	6,41	84,41	3,74	0,31	3,60
1	86,40	6,94	83,39	3,29	0,29	3,37
2	87,63	6,97	84,07	3,56	0,60	3,53
3	88,87	5,90	85,86	3,70	0,85	4,10
4	88,31	6,37	84,75	4,04	0,73	4,40
5	87,64	6,38	84,07	4,02	0,55	4,24
6	87,64	5,87	85,19	4,10	0,42	4,23
6,5	88,30	7,25	84,51	4,03	0,78	3,93
9	88,98	5,82	86,20	3,76	0,56	3,93
9,5	88,41	7,47	84,85	2,85	0,57	3,17
12	88,31	5,55	85,86	2,43	0,35	2,43
12,5	87,41	5,32	85,86	1,40	0,40	1,47
15	86,85	5,95	84,18	1,30	0,24	1,27
15,5	85,39	6,65	82,49	0,91	0,16	0,93
18	83,48	7,98	79,46	0,74	0,33	0,87
18,5	83,37	7,22	80,00	0,62	0,36	0,77
21	83,47	10,28	77,78	0,49	0,39	0,34
24	80,77	10,43	76,43	0,66	0,51	0,70

Tabelle A 32: Bromosulphophthaleinkonzentrationen am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	BSP-Konzentration Plasmaeingang [%]			BSP-Konzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,36	0,31	0,54
0,167	90,78	7,00	91,76	3,91	1,78	4,42
0,5	94,41	5,93	93,96	3,06	0,53	3,20
1	101,34	7,68	100,55	3,00	0,23	3,02
2	114,82	7,54	112,64	4,05	0,59	3,71
3	127,20	7,22	126,37	4,87	0,79	4,97
4	135,76	6,51	135,17	5,89	0,98	6,24
5	138,12	5,55	136,81	6,71	0,52	6,85
6	141,21	6,90	137,36	6,92	0,72	7,20
6,5	145,91	2,96	145,16	7,49	1,18	7,35
9	145,41	5,82	148,35	8,55	0,58	8,57
9,5	147,56	2,12	148,35	6,49	0,56	6,69
12	147,56	2,12	148,35	6,50	0,51	6,56
12,5	147,56	2,12	148,35	3,51	0,51	3,79
15	147,56	2,12	148,35	3,77	0,64	4,03
15,5	147,56	2,12	148,35	2,68	0,22	2,75
18	147,56	2,12	148,35	2,69	0,39	2,80
18,5	147,56	2,12	148,35	2,39	0,22	2,27
21	147,56	2,12	148,35	3,04	0,02	3,04
24	147,56	2,12	148,35	3,06	0,82	2,60

Tabelle A 33: Gallensäurekonzentrationen am Plasmaeingang und im Filtrat in der Syn-clear 0.35-Versuchsreihe.

Zeit (h)	Gallensäurekonzentration Plasmaeingang [%]			Gallensäurekonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]		
	MW	± SA	Median	MW	± SA	Median
0	100,00	0,00	100,00	0,80	0,01	0,81
0,167	97,06	6,51	96,03	8,68	1,21	8,90
0,5	99,74	4,58	98,41	5,93	0,63	6,29
1	100,02	6,29	96,83	5,50	0,17	5,42
2	106,70	4,00	104,84	6,27	0,29	6,10
3	110,98	3,86	109,68	6,67	0,77	7,06
4	113,23	4,28	113,71	7,42	0,62	7,67
5	116,32	3,33	114,52	7,86	0,65	7,89
6	118,20	3,49	119,36	8,26	0,32	8,27
6,5	120,61	3,39	120,16	8,14	0,51	8,05
9	125,69	7,79	121,43	8,29	0,86	8,32
9,5	124,35	5,46	121,43	6,98	0,63	7,08
12	128,62	11,49	126,19	6,91	0,11	6,94
12,5	128,09	10,61	126,19	4,48	0,07	4,45
15	129,97	18,44	126,19	4,68	0,29	4,84
15,5	128,61	15,34	127,78	3,54	0,11	3,50
18	126,21	15,34	125,40	3,51	0,13	3,52
18,5	125,67	15,32	125,40	2,99	0,26	3,10
21	124,33	15,73	123,81	3,24	0,30	3,24
24	122,73	14,93	122,22	3,02	0,24	3,16

Tabelle A 34: Harnstoffkonzentrationen am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Harnstoffkonzentration Plasmaeingang [%]					Harnstoffkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	3,29	3,30	55,68	20,76	30,25
0,167	112,83	124,75	108,71	115,43	8,33	111,18	120,46	126,14	119,26	7,55
0,5	147,04	162,71	165,91	158,55	10,10	168,09	171,29	206,82	182,07	21,50
1	223,68	221,78	236,36	227,28	7,93	232,57	217,82	286,74	245,71	36,29
2	270,72	271,29	292,05	278,02	12,15	282,89	272,28	367,05	307,41	51,92
3	286,51	281,19	321,97	296,56	22,17	304,93	290,10	405,30	333,45	62,67
4	288,82	294,06	333,33	305,40	24,33	307,89	297,03	439,39	348,11	79,24
5	299,01	299,01	336,36	311,46	21,57	318,09	324,75	446,97	363,27	72,56
6	308,22	300,00	339,77	316,00	21,00	326,97	324,75	465,91	372,55	80,86
6,5	312,50	303,96	347,73	321,40	23,20	302,96	325,74	462,12	363,61	86,07
9	306,58	303,96	338,64	316,39	19,31	287,17	312,87	545,45	381,83	142,28
9,5	268,09	254,46	299,62	274,06	23,17	280,59	292,08	393,94	322,20	62,39
12	223,68	227,72	263,64	238,35	21,99	242,76	256,44	369,32	289,51	69,46
12,5	148,36	152,48	186,36	162,40	20,86	169,08	175,25	252,65	198,99	46,57
15	124,67	121,78	146,59	131,02	13,57	189,47	133,66	214,77	179,30	41,50
15,5	83,22	88,12	104,92	92,09	11,38	101,64	98,68	139,77	113,37	22,92
18	79,28	84,16	103,41	88,95	12,76	91,12	92,41	130,68	104,74	22,48
18,5	74,67	72,28	94,32	80,42	12,09	78,29	80,20	119,70	92,73	23,38
21	71,38	67,66	88,26	75,77	10,98	74,34	77,23	110,98	87,52	20,37
24	68,75	67,33	76,14	70,74	4,73	74,01	77,23	95,45	82,23	11,56

Tabelle A 35: Kreatininkonzentrationen am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Kreatininkonzentration Plasmaeingang [%]					Kreatininkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,11	0,12	50,64	16,96	29,17
0,167	93,82	102,34	98,72	98,29	4,28	109,55	110,88	112,18	110,87	1,32
0,5	118,54	123,39	134,62	125,52	8,25	138,76	140,70	147,44	142,30	4,56
1	152,81	145,61	170,51	156,31	12,81	163,48	162,46	185,90	170,61	13,25
2	169,66	168,42	207,05	181,71	21,95	191,01	194,04	221,79	202,28	16,96
3	180,90	182,46	216,67	193,34	20,22	195,51	205,96	244,23	215,23	25,65
4	183,71	185,96	223,08	197,58	22,11	198,31	210,18	244,23	217,57	23,84
5	192,13	190,06	219,23	200,48	16,28	207,87	214,74	216,03	212,88	4,39
6	192,70	187,13	216,67	198,83	15,69	208,99	212,98	230,77	217,58	11,60
6,5	194,38	185,38	226,28	202,02	21,49	202,81	213,68	239,10	218,53	18,63
9	202,58	180,70	213,46	198,92	16,69	184,27	210,18	246,79	213,75	31,41
9,5	176,97	156,73	190,38	174,69	16,95	187,08	192,28	201,28	193,55	7,18
12	30,90	140,94	164,74	112,19	71,40	153,37	164,56	175,00	164,31	10,82
12,5	92,70	93,57	115,38	100,55	12,86	108,99	110,53	114,74	111,42	2,98
15	77,53	72,51	85,26	78,43	6,42	84,83	85,96	72,44	81,08	7,50
15,5	59,55	50,18	66,67	58,80	8,27	64,61	64,21	59,62	62,81	2,77
18	55,62	47,95	59,62	54,40	5,93	56,74	60,00	58,97	58,57	1,67
18,5	47,75	36,84	52,56	45,72	8,06	47,19	52,28	54,49	51,32	3,74
21	47,19	46,20	52,56	48,65	3,43	46,63	49,47	53,21	49,77	3,30
24	47,19	43,27	45,51	45,33	1,97	45,51	48,77	48,72	47,67	1,87

Tabelle A 36: Ammoniakkonzentrationen am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Ammoniakkonzentration Plasmaeingang [%]					Ammoniakkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,10	0,08	50,16	16,78	28,91
0,167	86,70	96,53	102,09	95,11	7,79	88,18	89,11	89,01	88,77	0,51
0,5	114,29	118,32	129,32	120,64	7,78	108,87	87,62	106,28	100,92	11,59
1	139,41	143,81	164,40	149,21	13,34	137,44	128,71	157,07	141,07	14,53
2	167,00	168,07	194,76	176,61	15,73	157,14	156,68	179,06	164,29	12,79
3	182,76	181,19	206,81	190,25	14,36	172,91	163,12	193,72	176,58	15,63
4	185,22	191,58	214,14	196,98	15,20	167,98	170,54	195,81	178,11	15,38
5	192,61	190,84	214,66	199,37	13,27	177,83	172,03	195,81	181,89	12,40
6	201,48	189,85	216,75	202,69	13,49	174,38	176,73	195,81	182,31	11,75
6,5	202,46	187,87	228,80	206,38	20,74	173,40	167,08	200,52	180,33	17,77
9	200,49	190,84	225,65	205,66	17,97	160,59	169,06	207,85	179,17	25,20
9,5	186,70	169,55	200,00	185,42	15,27	158,13	159,41	167,02	161,52	4,81
12	149,26	149,26	183,77	160,76	19,92	134,48	134,16	153,93	140,86	11,32
12,5	105,91	101,49	120,94	109,45	10,20	91,63	91,09	104,19	95,64	7,41
15	76,85	74,75	97,38	82,99	12,50	64,53	68,07	59,16	63,92	4,49
15,5	58,13	52,23	79,06	63,14	14,10	45,81	48,76	50,26	48,28	2,26
18	58,13	51,49	73,30	60,97	11,18	39,90	40,84	48,69	43,14	4,83
18,5	43,84	48,76	67,54	53,38	12,51	34,48	35,40	41,88	37,25	4,03
21	42,36	40,10	59,69	47,38	10,72	33,50	33,91	40,84	36,08	4,12
24	41,87	43,07	59,16	48,03	9,66	29,06	31,19	39,27	33,17	5,39

Tabelle A 37: Konzentration von konjugiertem Bilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Konzentration konj. Bilirubin Plasmaeingang [%]					Konzentration konj. Bilirubin Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	1,02	1,04	1,08	1,05	0,03
0,167	68,81	68,43	71,81	69,68	1,85	8,69	4,97	1,84	5,17	3,43
0,5	65,85	65,01	68,47	66,44	1,81	8,18	4,97	3,56	5,57	2,37
1	67,38	66,46	72,35	68,73	3,17	7,87	4,24	3,13	5,08	2,48
2	67,38	69,05	78,94	71,79	6,25	8,90	4,35	2,92	5,39	3,12
3	66,16	72,67	83,80	74,21	8,92	10,53	3,83	2,27	5,54	4,39
4	65,24	72,98	85,64	74,62	10,30	9,61	3,83	1,94	5,13	4,00
5	62,47	75,16	89,09	75,57	13,32	8,69	3,73	2,59	5,00	3,24
6	61,15	77,74	94,28	77,72	16,57	9,00	3,73	1,73	4,82	3,76
6,5	59,92	78,78	97,19	78,63	18,64	9,41	6,63	1,08	5,71	4,24
9	59,10	83,13	104,54	82,26	22,73	4,70	2,69	1,19	2,86	1,76
9,5	58,59	83,13	104,00	81,91	22,73	5,01	1,97	1,94	2,97	1,76
12	56,65	88,20	105,72	83,52	24,87	4,29	2,17	1,08	2,51	1,63
12,5	56,95	90,79	1,08	49,61	45,30	2,56	2,07	1,08	1,90	0,75
15	59,10	96,79	112,31	89,40	27,36	2,45	1,66	1,08	1,73	0,69
15,5	56,13	97,10	118,79	90,67	31,82	1,94	0,93	1,08	1,32	0,55
18	56,24	101,04	125,27	94,18	35,02	1,53	0,93	1,08	1,18	0,31
18,5	57,67	100,93	119,87	92,82	31,88	0,61	0,83	1,08	0,84	0,24
21	54,40	98,34	125,27	92,67	35,77	1,23	0,93	1,08	1,08	0,15
24	48,26	97,00	125,27	90,18	38,96	1,33	0,31	1,08	0,91	0,53

Tabelle A 38: Konzentration von unkonjugiertem Bilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Konzentration unkonj. Bilirubin Plasmaeingang [%]					Konzentration unkonj. Bilirubin Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,50	0,50	0,51	0,50	0,01
0,167	86,57	89,50	90,91	88,99	2,21	0,60	0,50	0,51	0,54	0,06
0,5	86,07	89,50	88,89	88,15	1,83	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
1	85,57	90,50	90,91	88,99	2,97	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
2	79,10	94,00	90,91	88,00	7,86	0,20	0,50	0,51	0,40	0,18
3	72,64	98,00	92,42	87,69	13,33	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
4	65,67	101,00	94,44	87,04	18,79	1,04	0,50	0,51	0,68	0,31
5	59,20	105,50	96,97	87,22	24,64	1,29	0,50	0,51	0,77	0,45
6	57,21	109,00	101,01	89,07	27,88	0,55	0,50	0,51	0,52	0,03
6,5	55,72	111,50	102,02	89,75	29,85	1,04	0,50	0,51	0,68	0,31
9	54,73	117,50	105,05	92,43	33,23	0,90	0,50	0,51	0,64	0,23
9,5	55,22	118,00	106,06	93,09	33,34	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
12	56,72	120,00	107,58	94,77	33,53	0,30	0,50	0,51	0,44	0,12
12,5	56,72	122,50	109,60	96,27	34,86	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
15	55,72	119,00	113,64	96,12	35,09	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
15,5	55,72	119,00	119,19	97,97	36,59	0,10	0,50	0,51	0,37	0,23
18	55,22	105,50	122,22	94,31	34,87	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
18,5	54,73	103,50	119,19	92,47	33,62	0,15	0,50	0,51	0,39	0,21
21	52,74	83,50	119,70	85,31	33,52	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29
24	46,17	80,50	106,57	77,75	30,29	0,00	0,50	0,51	0,34	0,29

Tabelle A 39: Konzentration von Gesamtbilirubin am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Gesamtbilirubinkonzentration Plasmaeingang [%]					Gesamtbilirubinkonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,33	0,34	0,34	0,34	0,01
0,167	80,60	82,49	84,88	82,66	2,15	3,24	1,35	0,34	1,64	1,47
0,5	79,26	81,48	82,13	80,96	1,51	2,47	1,28	0,62	1,46	0,94
1	79,60	82,49	84,88	82,32	2,64	2,58	1,04	0,58	1,40	1,05
2	75,25	85,86	86,94	82,68	6,46	3,04	0,91	0,48	1,48	1,37
3	70,57	89,56	89,69	83,27	11,00	3,44	0,88	0,48	1,60	1,61
4	65,55	91,58	91,41	82,85	14,98	3,85	1,11	0,34	1,77	1,85
5	60,20	95,62	94,16	83,33	20,04	3,71	1,01	0,34	1,69	1,78
6	58,53	98,65	98,63	85,27	23,16	3,31	0,94	0,34	1,53	1,57
6,5	57,19	100,67	100,34	86,07	25,01	3,78	1,95	0,34	2,02	1,72
9	56,19	106,06	104,81	89,02	28,44	2,14	0,67	0,34	1,05	0,96
9,5	56,19	106,40	105,15	89,25	28,64	1,64	0,51	0,34	0,83	0,71
12	56,52	109,43	106,87	90,94	29,84	1,61	0,51	0,34	0,82	0,69
12,5	56,86	111,78	109,28	92,64	31,01	0,80	0,77	0,34	0,64	0,26
15	56,86	111,45	113,06	93,79	31,99	0,80	0,40	0,34	0,51	0,25
15,5	55,85	111,45	118,90	95,40	34,45	0,70	0,34	0,34	0,46	0,21
18	55,52	104,04	123,02	94,19	34,81	0,50	0,34	0,34	0,39	0,09
18,5	55,52	102,36	119,24	92,37	33,01	0,30	0,17	0,34	0,27	0,09
21	53,18	88,22	121,31	87,57	34,07	0,40	0,13	0,34	0,29	0,14
24	46,82	85,86	112,37	81,68	32,97	0,37	0,13	0,34	0,28	0,13

Tabelle A 40: Bromosulphophthaleinkonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	BSP-Konzentration Plasmaeingang [%]					BSP-Konzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,53	0,53	0,55	0,54	0,01
0,167	83,42	88,36	91,80	87,86	4,21	1,98	0,53	0,55	1,02	0,83
0,5	87,17	89,42	93,99	90,19	3,48	2,19	0,74	0,55	1,16	0,90
1	95,19	94,71	110,93	100,28	9,23	2,19	0,58	0,55	1,11	0,94
2	107,49	107,94	116,39	110,61	5,01	3,32	0,53	0,55	1,47	1,61
3	117,11	121,16	129,51	122,59	6,32	4,17	0,74	0,55	1,82	2,04
4	127,27	129,63	134,97	130,62	3,95	5,56	1,16	0,55	2,42	2,73
5	130,48	135,98	139,89	135,45	4,73	6,58	0,90	0,55	2,68	3,39
6	133,16	136,51	143,72	137,80	5,40	6,74	0,53	0,55	2,61	3,58
6,5	135,29	135,45	144,81	138,52	5,45	8,02	0,53	0,55	3,03	4,32
9	139,57	138,62	143,72	140,64	2,71	4,49	1,16	0,55	2,07	2,12
9,5	136,90	140,74	144,81	140,82	3,96	4,39	1,16	0,55	2,03	2,06
12	135,29	137,57	144,81	139,22	4,97	4,33	1,27	0,55	2,05	2,01
12,5	131,02	139,15	144,81	138,33	6,93	2,94	0,58	0,55	1,36	1,37
15	131,02	136,51	144,81	137,45	6,94	2,83	0,69	0,55	1,36	1,28
15,5	121,39	140,21	144,81	135,47	12,41	2,51	0,53	0,55	1,20	1,14
18	124,06	141,80	144,81	136,89	11,21	2,14	0,63	0,55	1,11	0,90
18,5	123,53	141,80	144,81	136,71	11,52	2,03	0,58	0,55	1,05	0,85
21	123,53	137,04	144,81	135,13	10,77	2,62	0,74	0,55	1,30	1,14
24	123,53	141,80	144,81	136,71	11,52	3,05	0,58	0,55	1,39	1,44

Tabelle A 41: Gallensäurekonzentration am Plasmaeingang und im Filtrat in den Versuchsreihen der Membranen Purema 0.2, TS-1,8UL und HF80.

Zeit (h)	Gallensäurekonzentration Plasmaeingang [%]					Gallensäurekonzentration Filtrat [% der Plasmaausgangskonzentration]				
	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA	Purema 0.2	TS- 1,8UL	HF80	MW	± SA
0	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,81	0,79	0,66	0,75	0,08
0,167	91,87	95,24	96,04	94,38	2,21	3,33	2,40	1,22	2,32	1,06
0,5	94,31	95,24	103,04	97,53	4,79	3,89	1,94	0,99	2,27	1,48
1	100,00	98,41	107,40	101,94	4,80	4,33	1,95	1,00	2,43	1,72
2	101,63	104,76	113,61	106,67	6,21	5,30	1,97	1,00	2,76	2,26
3	105,69	113,49	123,12	114,10	8,73	6,89	2,05	1,00	3,31	3,14
4	108,13	119,05	130,65	119,28	11,26	7,93	2,24	1,00	3,72	3,70
5	109,76	127,78	137,12	124,89	13,91	8,29	2,25	1,00	3,85	3,90
6	113,01	151,59	143,20	135,93	20,29	8,54	2,29	0,94	3,92	4,06
6,5	115,45	134,92	149,41	133,26	17,04	9,50	4,17	0,94	4,87	4,32
9	121,63	146,83	158,78	142,41	18,97	5,98	2,05	0,96	3,00	2,64
9,5	123,58	148,41	162,22	144,74	19,58	6,13	2,03	0,96	3,04	2,73
12	130,08	186,83	173,71	163,54	29,71	6,46	2,03	0,96	3,15	2,92
12,5	128,46	192,54	177,94	166,31	33,59	4,13	1,65	0,89	2,22	1,69
15	130,08	194,29	192,47	172,28	36,56	4,37	1,65	0,83	2,28	1,85
15,5	130,24	205,56	193,92	176,57	40,54	3,71	1,48	0,79	1,99	1,53
18	131,71	206,35	202,64	180,23	42,07	3,04	1,56	0,79	1,80	1,14
18,5	127,64	207,62	203,43	179,57	45,02	2,80	1,41	0,79	1,67	1,03
21	129,43	214,76	206,87	183,69	47,15	3,02	1,54	0,79	1,78	1,14
24	128,46	221,11	208,32	185,96	50,21	3,14	1,62	1,06	1,94	1,08

Tabelle A 42: Einzelvergleiche der Versuchsreihen Synclear 0.5, Synclear 0.35 und der marktüblichen Membranen (Purema 0.2, TS-1,8UL, HF80) für die gemessenen Substanzen.

Substanz	Synclear 0.5 vs. marktübliche Membranen	Synclear 0.35 vs. marktübliche Membranen	Synclear 0.5 vs. Synclear 0.35
Unkonjugiertes Bilirubin	p = 0,07 n.s.	p = 0,43 n.s.	p < 0,01 s.
Gesamtbilirubin	p = 0,03 s.	p = 0,63 n.s.	p < 0,01 s.
Gallensäure	p = 0,01 s.	p = 0,93 n.s.	p < 0,01 s.
Bromosulfophthalein	p = 0,01 s.	p = 0,39 n.s.	p < 0,01 s.
Albumin	p < 0,01 s.	p = 0,35 n.s.	p < 0,01 s.
Harnstoff	p = 0,33 n.s.	p = 0,27 n.s.	p = 0,06 n.s.
Kreatinin	p = 0,25 n.s.	p = 0,63 n.s.	p = 0,06 n.s.
Ammoniak	p = 0,20 n.s.	p = 0,28 n.s.	p = 0,34 n.s.

7.3 Danksagung

Die Danksagung wird in der elektronischen Variante nicht veröffentlicht.

7.4 Eidesstattliche Erklärung

Die Selbständigkeitserklärung wird in der elektronischen Variante nicht veröffentlicht.

7.5 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird in der elektronischen Variante nicht veröffentlicht.

7.6 Thesen

1. Das Leberversagen ist eine Erkrankung, die klinisch durch sekundäre Organkomplikationen imponiert, welche die Folgen versagender Funktionen der Leber sind.
2. Der Zusammenbruch der Entgiftungsfunktion im Zusammenhang mit daraus resultierenden zirkulatorischen Störungen führt dabei zur Minderperfusion lebenswichtiger Organe, die im Zusammenspiel mit zytotoxischen Organschäden besonders durch die eintretende hepatische Enzephalopathie und das sekundäre Nierenversagen sichtbar werden.
3. Zusätzlich führen Synthesemangel und eine systemische Inflammation zu Störungen der humoralen und zellulären Hämostase und Immunabwehr, wobei zusätzlich auch knochenmarkstoxische Effekte die Hämatopoese der zellulären Komponenten beeinflussen.
4. Aus diesen pathophysiologischen Erkenntnissen heraus erscheint die extrakorporale Elimination dieser Toxine als eine sinnvolle Ergänzung zur Standardtherapie.
5. Wegen der hohen Plasmaeiweissbindungsrate vieler dieser Toxine sind herkömmliche Hämodialyse- bzw. Hämofiltrationsverfahren als ineffektiv eingestuft worden.
6. Eliminationsverfahren, die auf der Nutzung hochporöser Membranen bis hin zur Plasmaaustauschtherapie basieren, bieten zwar die theoretische Möglichkeit der Elimination des Toxin-Proteinkomplexes, bergen aber auch die Gefahr des Verlustes physiologisch wichtiger Substanzen, wie z.B. Hormon-Proteinkomplexen, Komponenten der Gerinnungsregulation (z.B. Antithrombin III), von Akute-Phase-Proteinen oder Wachstumsfaktoren der Leberregeneration.
7. Neben der Albumindialyse sind in der jüngsten Vergangenheit auch hochpermeable Hämofiltrationsmembranen vorgeschlagen worden, mit denen lediglich Proteinfractionen bis zur Größe des Albuminmoleküls erfasst werden, wodurch eine gewisse Selektivität der Entgiftung gewährleistet wäre.
8. Da hierdurch auch das bei der Albumindialyse ungelöste Problem der Elimination irreversibler denaturierter Albuminmoleküle (z.B. kovalent an Albumin gebundenes Delta-Bilirubin) gelöst werden könnte, sollte in der vorliegenden Arbeit das Spektrum marktübli-

cher hochpermeabler Membranen mit zwei neuartigen „large-pore“ Filtern anhand eines standardisierten *in vitro* Modells verglichen werden.

9. Zur Anwendung kommt das zuvor in der Arbeitsgruppe entwickelte Zweikompartmentmodell nach Szyszkowitz, welches die gleichzeitige Messung der Effektivität anhand pathophysiologisch relevanter Markertoxine und der Selektivität anhand des Markermoleküls Albumin erlaubt, welches ein Molekulargewicht im Spektrum wichtiger physiologischer Substanzen, wie z.B. dem ATIII, dem Transcortin oder dem Transthyretin hat.

10. Anhand dieses Modells wurden drei marktübliche Membranen mit zwei experimentellen Membranen verglichen, die nach Angaben des Herstellers über einen Siebkoeffizienten für Albumin von 0.35 und 0.5 verfügen.

11. Um eine effektive Elimination proteingebundener und wasserlöslicher Toxine zu ermöglichen, wurde auch ein konvektives Verfahren (sogenannte Hämofiltration) mit der Hämodialyse bei unterschiedlichen Dialysatflussraten kombiniert.

12. Bei der Elimination von proteingebundenen Toxinen zeigte sich, dass hinsichtlich der Entfernbarekeit zwischen mittel- und hochaffinen Toxinen zu unterscheiden ist. Nach der Literatur gehören konjugiertes Bilirubin, Gallensäuren und Bromsulfophthalein zu den mittelstark albuminaffinen Substanzen, während unkonjugiertes Bilirubin zu den hochaffinen Substanzen gehört.

13. Die kommerziellen Membranen bieten bereits ein weites Spektrum der Eliminationsfähigkeit von Gallensäuren, wobei die hochpermeablen Produkte die besten Entfernbarekeiten aufweisen. Hier findet sich auch durch die Erweiterung des Porenspektrums auf einen Albuminsiebkoeffizienten von 0.35 nur ein geringer Vorteil. Die weitere Erweiterung auf einen Albumin Siebkoeffizienten von 0.5 resultierte allerdings in eine deutlich verbesserte Elimination. Die Daten aus dem Diafiltrat widerspiegeln dabei die Eliminationsraten aus dem Patientenmodell, das heißt bessere Eliminationen finden sich auch in höheren Filtratkonzentrationen wieder.

14. Das Eliminationsverhalten von Bromsulfophthalein entspricht etwa dem Eliminationsverhalten der Chenodesoxycholsäure. Auch hier bietet der Einsatz der Synclear 0.5-Membran die besten Ergebnisse.

15. Das Eliminationsverhalten von konjugiertem Bilirubin entspricht etwa dem Eliminationsverhalten der Gallensäuren. Auch hier bietet der Einsatz der Synclear 0.5-Membran die besten Ergebnisse.

16. Das Gesamtbilirubin stellt sich in leicht abgewandelter Form ähnlich wie das konjugierte Bilirubin dar. Die Abwandlung ist dabei das Ergebnis der Kombination der Ergebnisse mit denen des unkonjugierten Bilirubins, welches zur besseren Interpretation separat dargestellt wird.

17. Die Filtration von unkonjugiertem Bilirubin lässt sich aus dem Diafiltrat in nennenswertem Ausmaß nur durch den Filter mit dem Albuminsiebkoefizient von 0.5 erreichen und ist auch nur unter konvektiven Konditionen sichtbar. Die Umschaltung auf den Dialysemodus resultierte in den Abbruch einer effektiven Elimination. Obwohl alle anderen Membranen anhand des Filtrats keine deutliche Passage unkonjugierten Bilirubins aufwiesen, war für die Purema 0.2-Membran erstaunlicherweise eine effektive Konzentrationsabnahme in der Plasmalösung zu sehen, die in Anbetracht der ausbleibenden Dialysatanreicherung nur als Adsorption zu interpretieren ist.

18. Bei der Untersuchung der Elimination von kleinmolekularen, wasserlöslichen Substanzen zeigte sich, dass die Eliminationsraten weniger von der Porengröße der Membran als von der Dialysatflussrate abhängig sind.

19. Bemerkenswert ist, dass im Zweikompartmentmodell zusätzlich zur Zudosierung noch mehr Ammoniak im Patienten entsteht als bei den relativ langsamen Filtrat- bzw. Dialysatflüssen abtransportiert werden kann.

20. Der Verlauf des Albuminspiegels gehorcht der Logik der Porenweiten. Den größten Albumintransfer konnte man für die Membran mit dem Siebkoefizienten von 0.5 sehen, gefolgt von der 0.35 Membran und der 0.2 Membran.

21. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die wesentlichen proteingebundenen Toxine sich erfolgreich durch *large-pore* Membranen durch Hämofiltration entfernen lassen, wobei dies mit dem Transport von Proteinen in der Größe des Albumins verbunden ist. Dieses birgt die Gefahr der zunehmenden Unselektivität.

22. Bei der bloßen Hämofiltration sind die erreichbaren Raten für eine effektive Elimination wasserlöslicher Toxine des Leberversagens zu gering, vor allem durch die enzymatische Freisetzung von Ammoniak, wahrscheinlich aus Glutamin, wobei sich diese Uneffektivität durch einen höheren Dialysatdurchsatz jedoch kompensieren lässt.

23. Die Zukunft könnte in einer kombinierten Hämodiafiltration unter Einsatz eines Filters mit einer Porenweite von 0.5 bestehen, wobei proteinhaltige Substitutatlösungen zum Einsatz kommen sollten. Auch die Kombination mit einer albuminhaltigen Dialysatlösung erscheint aussichtsreich.